

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 10

#### SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

19, 19, 20 Y 21 DE ABRIL DE 2016

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
    - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
    - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
    - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
    - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
    - 3.1.7. INLCUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
    - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
  - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
  - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
  - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 07 Primera parte de 2016 SEMPB  
 Acta No. 07 Segunda parte de 2016 SEMPB  
 Acta No. 08 de 2016 SEMPB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.1.3.1. RECOMVAX B

Expediente : 60052  
 Radicado : 2016007955  
 Fecha : 26/01/2016  
 Interesado : Sanofi Psteur S.A.  
 Fabricante : LG Life Science

Composición: Cada 1mL (vial) contiene: Antígeno HBS purificado 20,00 µg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización contra la infección causada por subtipos conocidos del virus de la Hepatitis B

Contraindicaciones: La vacuna contra la Hepatitis B está contraindicada en personas con hipersensibilidad a cualquier frente a cualquier componente de Recomvax B.

### Precauciones y advertencias:

#### Precauciones generales:

- La administración de Recomvax B debe posponerse en pacientes que sufren de enfermedades febriles agudas, severas.
- En pacientes que sufren de esclerosis múltiple, cualquier estimulación del sistema inmune puede inducir exacerbación de sus síntomas. Por lo tanto, para esos pacientes se deben sopesar los beneficios de la vacunación contra la Hepatitis B, frente a los riesgos de exacerbación de la esclerosis múltiple.
- Se considera que no se puede obtener protección por la vacunación en pacientes en estados latente o progresivo de la Hepatitis B.
- Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.
- Esta vacuna contiene Timerosal (un compuesto organomercurial) como residuo del proceso de fabricación, por lo que pueden producirse reacciones de sensibilización.

#### Precauciones de uso:

- Agitar antes de administrar, ya que durante el almacenamiento se puede formar un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro claro.
- Recomvax B no se debe administrar en la zona de los glúteos, y no puede ser administrada por vía intravenosa.
- En bebés prematuros (<2.000 gramos), se recomienda verificar los títulos de anticuerpo un mes después de la tercera dosis, con el fin de evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo.

#### Reacciones adversas:

##### Efectos indeseables

Trastornos en sangre y sistema linfático

Muy raro: neutropenia

Trastornos gastrointestinales

Raro: náuseas

Común: dolor abdominal, diarrea, vómito

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración

Raro: malestar, fatiga

Común: fiebre, induración, edema, sensibilidad, inflamación

Muy común: dolor en el lugar de la inyección

Infecciones e infestaciones

Poco común: moniliasis, rinitis

Investigaciones

Raro: aumento transitorio de la transaminasa

Metabolismo y trastornos nutricionales

Común: anorexia

Trastornos musculo-esqueléticos y de tejido conjuntivo

Raro: mialgia, artritis

Trastornos del sistema nervioso

Muy raro: neuritis óptica, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barre, agravamiento de la esclerosis diseminada

Raro: dolor de cabeza, mareo

Común: llanto anormal, somnolencia

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales

Poco común: ictericia neonatal

Trastornos psiquiátricos

Común: insomnio, nerviosismo, irritabilidad

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Común: rash eritematoso, eritema

Poco común: pitiriasis rosea, erupción, erupción maculo-papular

Trastornos vasculares

Común: hematoma

Interacciones:

Por lo general, la vacuna contra la hepatitis B se puede administrar de manera concomitante con la vacuna BCG, DTP, MMR y Polio usando un lugar de inyección diferente.

Dosificación y Grupo Etario:

Recomvax B esta destinado exclusivamente para uso intramuscular.

- Una dosis pediátrica (recién nacidos, lactantes y niños de hasta 15 años de edad) es 0,5 ml, que contiene 10 microgramos de HBsAg.
- Una dosis adulta (a partir de 16 años) es 1,0 ml, que contiene 20 microgramos de HBsAg.

El régimen de inmunización consiste de tres dosis de la vacuna administradas en el siguiente calendario:

- 1ra dosis: en la fecha elegida
- 2da dosis: 1 mes después de la primera dosis
- 3ra dosis: 6 meses después de la primera dosis

Vacunación de refuerzo: la OMS no recomienda la vacunación de refuerzo, puesto que se ha demostrado que la serie de 3 dosis de inmunización contra la hepatitis B protege hasta por 15 años, y que se produce una respuesta anamnésica después de la exposición al VHB, aún si los anticuerpos protectores se han perdido con el tiempo. Sin embargo, algunos programas locales de vacunación a nivel mundial, actualmente incluyen una recomendación de una dosis de refuerzo, y eso debe ser respetado. En ciertas poblaciones se puede usar un esquema alternativo a 0, 1, y 2 meses y un refuerzo a los 12 meses (es decir, los neonatos nacidos de madres infectadas por la hepatitis B, una persona que tiene o podría haber estado expuesta recientemente al virus o ciertos viajeros a zonas de alto riesgo). Pueden ser necesarias dosis adicionales de la vacuna en pacientes en hemodiálisis o inmunodeficientes, puesto que puede darse el caso de no obtener el título del anticuerpo protector ( $>10$  UI/l) después de la serie de inmunización primaria.

Vía de administración: Intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto
- Información para prescribir
- Resumen de las características del producto

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

**Composición:** Cada 1mL (vial) contiene: Antígeno HBS purificado 20,00 µg

**Forma farmacéutica:** Suspensión Inyectable

**Indicaciones:** Inmunización contra la infección causada por subtipos conocidos del virus de la Hepatitis B



**Contraindicaciones:** La vacuna contra la Hepatitis B está contraindicada en personas con hipersensibilidad a cualquier frente a cualquier componente de Recomvax B.

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones generales:**

- La administración de Recomvax B debe posponerse en pacientes que sufren de enfermedades febriles agudas, severas.
- En pacientes que sufren de esclerosis múltiple, cualquier estimulación del sistema inmune puede inducir exacerbación de sus síntomas. Por lo tanto, para esos pacientes se deben sopesar los beneficios de la vacunación contra la Hepatitis B, frente a los riesgos de exacerbación de la esclerosis múltiple.
- Se considera que no se puede obtener protección por la vacunación en pacientes en estados latente o progresivo de la Hepatitis B.
- Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.
- Esta vacuna contiene Timerosal (un compuesto organomercurial) como residuo del proceso de fabricación, por lo que pueden producirse reacciones de sensibilización.

**Precauciones de uso:**

- Agitar antes de administrar, ya que durante el almacenamiento se puede formar un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro claro.
- Recomvax B no se debe administrar en la zona de los glúteos, y no puede ser administrada por vía intravenosa.
- En bebés prematuros (<2.000 gramos), se recomienda verificar los títulos de anticuerpo un mes después de la tercera dosis, con el fin de evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo.

**Reacciones adversas:**

**Efectos indeseables**

**Trastornos en sangre y sistema linfático**

**Muy raro: neutropenia**

**Trastornos gastrointestinales**

**Raro: náuseas**

**Común: dolor abdominal, diarrea, vómito**

### **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración**

**Raro:** malestar, fatiga

**Común:** fiebre, induración, edema, sensibilidad, inflamación

**Muy común:** dolor en el lugar de la inyección

**Infecciones e infestaciones**

**Poco común:** moniliasis, rinitis

**Investigaciones**

**Raro:** aumento transitorio de la transaminasa

**Metabolismo y trastornos nutricionales**

**Común:** anorexia

**Trastornos musculo-esqueléticos y de tejido conjuntivo**

**Raro:** mialgia, artritis

**Trastornos del sistema nervioso**

**Muy raro:** neuritis óptica, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barre, agravamiento de la esclerosis diseminada

**Raro:** dolor de cabeza, mareo

**Común:** llanto anormal, somnolencia

**Embarazo, puerperio y condiciones perinatales**

**Poco común:** ictericia neonatal

**Trastornos psiquiátricos**

**Común:** insomnio, nerviosismo, irritabilidad

**Trastornos de piel y tejido subcutáneo**

**Común:** rash eritematoso, eritema

**Poco común:** pitiriasis rosea, erupción, erupción maculo-papular

**Trastornos vasculares**

**Común:** hematoma

### **Interacciones:**

Por lo general, la vacuna contra la hepatitis B se puede administrar de manera concomitante con la vacuna BCG, DTP, MMR y Polio usando un lugar de inyección diferente.

### **Dosificación y Grupo Etario:**

Recomvax B esta destinado exclusivamente para uso intramuscular.

- Una dosis pediátrica (recién nacidos, lactantes y niños de hasta 15 años de edad) es 0,5 ml, que contiene 10 microgramos de HBsAg.
- Una dosis adulta (a partir de 16 años) es 1,0 ml, que contiene 20 microgramos de HBsAg.

El régimen de inmunización consiste de tres dosis de la vacuna administradas en el siguiente calendario:

- 1ra dosis: en la fecha elegida
- 2da dosis: 1 mes después de la primera dosis
- 3ra dosis: 6 meses después de la primera dosis

**Vacunación de refuerzo:** la OMS no recomienda la vacunación de refuerzo, puesto que se ha demostrado que la serie de 3 dosis de inmunización contra la hepatitis B protege hasta por 15 años, y que se produce una respuesta anamnésica después de la exposición al VHB, aún sí los anticuerpos protectores se han perdido con el tiempo. Sin embargo, algunos programas locales de vacunación a nivel mundial, actualmente incluyen una recomendación de una dosis de refuerzo, y eso debe ser respetado. En ciertas poblaciones se puede usar un esquema alternativo a 0, 1, y 2 meses y un refuerzo a los 12 meses (es decir, los neonatos nacidos de madres infectadas por la hepatitis B, una persona que tiene o podría haber estado expuesta recientemente al virus o ciertos viajeros a zonas de alto riesgo). Pueden ser necesarias dosis adicionales de la vacuna en pacientes en hemodiálisis o inmunodeficientes, puesto que puede darse el caso de no obtener el título del anticuerpo protector (>10 UI/ℓ) después de la serie de inmunización primaria.

**Vía de administración:** Intramuscular

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y el Resumen de las características del producto radicados bajo el número de la referencia para el producto Recomvax B.

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

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

**Composición:**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
 Carrera 10 N.º 64/28  
 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidoses solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo

- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

#### Precauciones y Advertencias:

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

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.
- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <30ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).
- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- Hemorragia en pacientes de edad avanzada  
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
- Insuficiencia renal  
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.  
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
- Pacientes de bajo peso  
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.
- Pacientes obesos  
Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.
- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea  
Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal.



Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

– Válvulas protésicas cardíacas

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

– Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

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

– Pruebas de laboratorio

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

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



– Monitorización del recuento de plaquetas

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

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

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

#### Hemorragias:

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

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

#### Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia\*. Raras: Hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia\*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia\*. Pocofrecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia\*. Raras: Hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia\*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>.

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

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

#### Trombocitopenia y trombocitosis:

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

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

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

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

\* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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

Todas las indicaciones:

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

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

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

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

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

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercaliemia.

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

\*\* Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

#### Experiencia post-comercialización:

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

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

- Trastornos del sistema nervioso  
Dolor de cabeza.

- Trastornos vasculares

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### Interacciones:

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

#### Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

#### Inhibidores de la agregación plaquetaria:

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

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

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

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.



### 1. En pacientes quirúrgicos:

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

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

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

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

### 2. En pacientes no quirúrgicos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

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

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

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

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

#### Observaciones generales:

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

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

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

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

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

#### Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal grave:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30\text{m}^3/\text{min}$ ) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

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

#### Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

##### Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

##### Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:

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

Insuficiencia renal grave:

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

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:

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

Insuficiencia renal grave:

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

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

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Posología estándar:

20 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

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

- Insuficiencia renal leve o moderada

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



### Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

#### Forma de Administración:

##### Inyección subcutánea:

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

##### Técnica para la inyección subcutánea:

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

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

##### Inyección IV en bolo:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

#### Inyección línea arterial:

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

No debe ser administrado vía intramuscular.

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

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance mediante radicado 2016016543 al radicado de la referencia para continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

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

### 3.1.3.3. RITUXIMAB

Expediente : 20103488  
Radicado : 2015167018  
Fecha : 10/12/2015  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg contiene 100mg de rituximab.  
Cada vial de 500 mg contiene 100mg de rituximab.

Forma farmacéutica: Vial

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 JC y 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 umoral 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 cutáneo mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core 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, anti core 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.

Trastronos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.



Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.  
 Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.  
 Trastornos de los sentidos:  
 Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.  
 Muy Raras: Pérdida grave de visión.  
 Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.  
 Trastornos cardíacos:  
 Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.  
 Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.  
 Raras: Acontecimientos cardíacos graves.  
 Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.  
 Trastornos vasculares:  
 Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.  
 Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.  
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:  
 Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.  
 Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.  
 Raras: Afección pulmonar intersticial.  
 Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.  
 Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.  
 Trastornos gastrointestinales:  
 Muy Frecuentes: Náuseas  
 Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.  
 Poco frecuentes: Aumento abdominal.  
 Muy Raras: Perforación gastrointestinal.  
 Trastornos de piel y tejido subcutáneo:  
 Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.  
 Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.  
 Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.  
 Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:  
 Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.  
 Trastornos renales y urinarios:  
 Muy raras: Insuficiencia renal.  
 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
 Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.  
 Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.  
 Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.  
 Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones relacionadas con la infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se

Observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o

Exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un

transplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron 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 Fe. 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 Rituximab quimioterapia 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 pedís.

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 relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento. Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la

infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

### Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-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 paciente-años. 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 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-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 Poliangeítis 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 zoster.

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 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

#### Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

#### Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis

Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.



Interacciones: Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

#### Poblaciones especiales

Fertilidad / Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Vía de administración: Intravenosa.

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m<sup>2</sup> 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 x 10<sup>9</sup>/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/m<sup>2</sup> de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> 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 Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1

mg/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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio de 2015
- Información para prescribir versión Julio/2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados y el análisis de estos, del estudio clínico fase III que se encuentra en curso y explicar porque en los datos presentados el tamaño de muestra no corresponde con el propuesto por el interesado en el diseño del estudio.

Adicionalmente, debe allegar la validación de las metodologías analíticas utilizadas en los estudios de inmunogenicidad y en la pruebas para la caracterización del producto,

Así mismo, debe allegar información poscomercialización de los países donde se encuentra comercializado.

Por último, la Sala recuerda al interesado que debe allegar el formulario con la información diligenciada en su totalidad.



**3.1.3.4. OPDIVO™ (NIVOLUMAB) 100 mg/10mLSOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA  
OPDIVO™ (NIVOLUMAB) 40 mg/4mLSOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20103618  
Radicado : 2015168118  
Fecha : 15/12/2015  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada 10mL contiene 100mg de nivolumab  
Cada 4mL contiene 40mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

**Indicaciones:**

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivo™ (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.
2. Opdivo™ como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF
3. Opdivo™, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa

#### Contraindicaciones:

OPDIVO™ (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

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

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

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

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

**Vía de administración:** Intravenosa.

#### Dosificación y grupo etario:

Dosis recomendada para Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC).

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

Dosis recomendada para Melanoma irresecable metastásico.

**Monoterapia:** La dosis recomendada de Opdivo™, administrado como monoterapia, es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2

semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

**Combinación:** La dosis recomendada de Opdivotm es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de Opdivotm, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

**Dosis recomendada para el carcinoma de células renales.**

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

**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 el producto de la referencia:

- Aprobación de la Evaluación Farmacológica
- Aprobación de una Nueva Entidad Química, Forma Farmacéutica y
- Concentración.
- Solicitud de clasificación como Nueva Entidad Química y aplicación de la protección de datos de prueba del Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de Indicaciones y Contraindicaciones
- Aprobación de Información para Prescribir
- Aprobación de Inserto

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

**Composición:**

**Cada 10mL contiene 100mg de nivolumab**

**Cada 4mL contiene 40mg de nivolumab**

**Forma farmacéutica: Solución**

**Indicaciones:**

**Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas**

**Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo™, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones**

### **Melanoma irresecable o metastásico**

- 1. Opdivo™ (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.**
- 2. Opdivo™ como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF**
- 3. Opdivo™, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.**

### **Carcinoma de células renales**

**Opdivo™ (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa**

### **Contraindicaciones:**

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

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



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

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

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

**Vía de administración:** Intravenosa.

**Dosificación y grupo etario:**

**Dosis recomendada para Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC).**

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

**Dosis recomendada para Melanoma irresecable metastásico.**

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

**Combinación:** La dosis recomendada de Opdivo™ es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de Opdivo™, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

**Dosis recomendada para el carcinoma de células renales.**

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

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

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para Prescribir y el Inserto radicados bajo el número de la referencia.**

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

### 3.1.3.5. THYMOGAM®

Expediente : 20024740  
 Radicado : 2015091254  
 Fecha : 16/07/2015  
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.  
 Fabricante : Bharat Serums And Vaccines Limited

Composición: Cada 5 mL contiene 250mg de inmunoglobulina antitímocítica equina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de anemia aplásica moderada o severa en pacientes que no son adecuados para tratamiento con trasplante de médula ósea.
- Profilaxis y tratamiento de episodios de rechazo en el trasplante de órganos

Contraindicaciones:

Reacción de anafilaxia a este medicamento o a otro preparado de gammaglobulina equina.

Precauciones y Advertencias:

Debe ser utilizado por médicos o personal de salud con experiencia en terapia inmunosupresora en sitios de atención.

Se debe suspender su uso si se presenta trombocitopenia o leucopenia severa que no remitan.

Reacciones adversas:

- Trasplante renal: La experiencia clínica principal con inmunoglobulina antitímocítica equina, ha sido en pacientes de aloinjerto renal, que recibían concurrentemente tratamiento inmunosupresor estándar. En estos pacientes, los investigadores han reportado más frecuentemente fiebre, escalofríos, leucopenia,

trombocitopenia, artralgia y reacciones dermatológicas, tales como erupción cutánea, urticaria, ronchas, eritema y prurito.

- Anemia aplástica: Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes incluidos en estudios de anemia aplástica fueron: fiebre, escalofríos, erupciones en la piel, artralgias y trombocitopenia. En pacientes con anemia aplástica y otras anomalías hematológicas, que recibieron inmunoglobulina antimetabólica equina, se observaron resultados anormales de la función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina) y de la función renal (creatinina sérica). En algunos ensayos, se han reportado hallazgos clínicos y de laboratorio, de la enfermedad del suero.
- Otras reacciones reportadas son: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, hipotensión, sudoración nocturna, estomatitis, dolor de pecho, dolor de espalda, dolor en el sitio de infusión, fístula y tromboflebitis periférica. Las reacciones raramente reportadas son: edema periorbital, agitación, mareo, debilidad o desmayos, malestar general, dolor epigástrico o hipo, laringoespasma, parestesia, linfadenopatía, infección, dehiscencia de la herida, hiperglucemia, hipertensión, edema, edema pulmonar, derrame pleural, taquicardia, convulsiones, anafilaxis, obstrucción de la vena ilíaca, trombosis de la arteria renal, proteinuria y necrosis epidérmica tóxica.

Interacciones: Cuando se están reduciendo las dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores, pueden aparecer algunas reacciones a Thymogam previamente enmascarados. En tales circunstancias, observe a los pacientes con especial cuidado durante la terapia con Thymogam.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Anemia Aplástica:

La dosificación recomendada para el tratamiento de la Anemia Aplástica es de 10 a 20 mg/kg por día, por 8-14 días, seguida por terapia de días alternos, por un total de 21 dosis. Los pacientes deben monitorearse continuamente para vigilar el surgimiento de una trombocitopenia. Cuando se administra con un régimen de cuidados de apoyo, puede inducir una remisión hematológica de parcial a completa.

Receptores de injertos Renales halógenos:

Los receptores adultos de injertos renales halógenos han recibido de 10 a 30 mg/kg de peso corporal x día, y los pocos niños que fueron estudiados recibieron una dosis de 5 a 25 mg/kg por día.

En el tratamiento de rechazo:

La dosificación recomendada en adultos es de 10 a 15 mg/kg diarios por 14 días, seguidos por una terapia de días alternados por 14 días más, llevando el número total de dosis a 21 dosis en 28 días. Inicie la terapia al momento de diagnosticar el primer episodio de rechazo. Para demorar el inicio del primer episodio de rechazo, comience la terapia dentro de las 24 horas anteriores o posteriores al trasplante.

Thymogam puede utilizarse también concomitantemente con azatioprina y corticosteroides, los cuales se usan también para suprimir la respuesta inmunológica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011756, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.6, con el fin de allegar el documento Sfet.y Report, versión 1 del 30/11/2015, para el producto de la referencia, emitido por Bharrt Serums an Vaccines Ltda, para continuar con el proceso de aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Información para prescribir versión 1/ julio 16 de 2015.

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

**Indicaciones:**

- Tratamiento de anemia aplásica moderada o severa en pacientes que no son adecuados para tratamiento con trasplante de médula ósea.
- Profilaxis y tratamiento de episodios de rechazo en el trasplante de órganos

**Contraindicaciones:**

Reacción de anafilaxia a este medicamento o a otro preparado de gammaglobulina equina.

**Precauciones y Advertencias:**

Debe ser utilizado por médicos o personal de salud con experiencia en terapia inmunosupresora en sitios de atención.



Se debe suspender su uso si se presenta trombocitopenia o leucopenia severa que no remitan.

#### Reacciones adversas:

- **Transplante renal:** La experiencia clínica principal con inmunoglobulina antitimocítica equina, ha sido en pacientes de aloinjerto renal, que recibían concurrentemente tratamiento inmunosupresor estándar. En estos pacientes, los investigadores han reportado más frecuentemente fiebre, escalofríos, leucopenia, trombocitopenia, artralgia y reacciones dermatológicas, tales como erupción cutánea, urticaria, ronchas, eritema y prurito.
- **Anemia aplástica:** Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes incluidos en estudios de anemia aplástica fueron: fiebre, escalofríos, erupciones en la piel, artralgias y trombocitopenia. En pacientes con anemia aplásica y otras anormalidades hematológicas, que recibieron inmunoglobulina antitimocítica equina, se observaron resultados anormales de la función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina) y de la función renal (creatinina sérica). En algunos ensayos, se han reportado hallazgos clínicos y de laboratorio, de la enfermedad del suero.
- **Otras reacciones reportadas son:** dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, hipotensión, sudoración nocturna, estomatitis, dolor de pecho, dolor de espalda, dolor en el sitio de infusión, fístula y tromboflebitis periférica. Las reacciones raramente reportadas son: edema periorbital, agitación, mareo, debilidad o desmayos, malestar general, dolor epigástrico o hipo, laringoespasma, parestesia, linfadenopatía, infección, dehiscencia de la herida, hiperglucemia, hipertensión, edema, edema pulmonar, derrame pleural, taquicardia, convulsiones, anafilaxis, obstrucción de la vena ilíaca, trombosis de la arteria renal, proteinuria y necrosis epidérmica tóxica.

**Interacciones:** Cuando se están reduciendo las dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores, pueden aparecer algunas reacciones a Thymogam previamente enmascarados. En tales circunstancias, observe a los pacientes con especial cuidado durante la terapia con Thymogam.

**Vía de administración:** Intravenosa

#### Dosificación y grupo etario: Anemia Aplástica:

La dosificación recomendada para el tratamiento de la Anemia Aplástica es de 10 a 20 mg/kg por día, por 8-14 días, seguida por terapia de días alternos, por un total de 21 dosis. Los pacientes deben monitorearse continuamente para vigilar el surgimiento de una trombocitopenia. Cuando se administra con un régimen de

cuidados de apoyo, puede inducir una remisión hematológica de parcial a completa.

#### Receptores de injertos Renales halógenos:

Los receptores adultos de injertos renales halógenos han recibido de 10 a 30 mg/kg de peso corporal x día, y los pocos niños que fueron estudiados recibieron una dosis de 5 a 25 mg/kg por día.

#### En el tratamiento de rechazo:

La dosificación recomendada en adultos es de 10 a 15 mg/kg diarios por 14 días, seguidos por una terapia de días alternados por 14 días más, llevando el número total de dosis a 21 dosis en 28 días. Inicie la terapia al momento de diagnosticar el primer episodio de rechazo. Para demorar el inicio del primer episodio de rechazo, comience la terapia dentro de las 24 horas anteriores o posteriores al trasplante.

Thymogam puede utilizarse también concomitantemente con azatioprina y corticosteroides, los cuales se usan también para suprimir la respuesta inmunológica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 1/ julio 16 de 2015, para el producto de la referencia.

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. DIARAKOR®

Expediente : 20105903  
 Radicado : 2016020967  
 Fecha : 19/02/2016  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Boryung Pharmaceutical Co., Ltd.

Composición:

Fimasartan potásico 60 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg  
 Fimasartan potásico 120 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Diarakor<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial que no ha sido controlada adecuadamente con la monoterapia de Fimasartán

Contraindicaciones: No use Diarakor<sup>®</sup>:

- Si es alérgico al Fimasartán o a la Hidroclorotiazida o cualquier otro diurético tiazídico.
- Si está embarazada o dando lactancia materna.
- Si la función de sus riñones está seriamente dañada, si sus riñones no producen orina o si está en tratamiento con diálisis.
- Si la función de su hígado está moderada o seriamente dañada, o si tiene obstrucción hepatobiliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- Si tiene diabetes y está recibiendo inhibidores de la renina, como aliskireno.
- Si la función de sus riñones está moderada o seriamente dañada y está recibiendo inhibidores de la renina, como aliskireno.
- Si tiene aldosteronismo.
- Si tiene trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, lactosa, deficiencia de galactosa en población Laponia, o malabsorción de glucosa-galactosa. Diarakor<sup>®</sup> contiene lactosa.

Precauciones y advertencias:

Informe a su médico si está sufriendo o ha sufrido alguna vez cualquiera de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Enfermedad del riñón.
- Niveles elevados de potasio en sangre.
- Estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos hacia uno o ambos riñones) o si ha sufrido recientemente un trasplante renal.
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Presión arterial baja (hipotensión), que probablemente puede ocurrir si está deshidratado (pérdida excesiva de agua del organismo) o si tiene deficiencia de sodio por estar en tratamiento con diuréticos, dieta baja en sal, diarrea o vómitos.
- Niveles de aldosterona elevados (retención de agua y sales en el cuerpo).
- Niveles elevados de una hormona llamada aldosterona (produce retención de agua y sales en el cuerpo).
- Este medicamento contiene amarillo N<sup>o</sup> 5 que puede causar reacciones de hipersensibilidad. Solo en el caso de Diarakor<sup>®</sup> 60/12,5 mg.

Es muy importante que usted no utilice Diarakor<sup>®</sup> si presenta cualquier problema arriba mencionado. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

## Reacciones adversas:

| Sistema órgano clase / Reacción adversa                        | Frecuencia | Síntomas   |
|--|------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Común      | Cefalea, mareo, mareo postural   |
|  | Poco común | Somnolencia  |
| Investigaciones (anormalidades en hallazgos de laboratorio)    | Común      | Aumento de ALT   |
|  | Poco común | Aumento de AST, aumento de triglicéridos en sangre, disminución de cloruro en sangre, aumento de potasio en sangre, disminución de sodio en sangre |
| Trastornos de los tejidos musculo esquelético y conectivo      | Poco común | Rigidez musculo esquelética  |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Poco común | Malestar en el pecho, astenia  |
| Trastornos de piel y tejido subcutáneo                         | Poco común | Prurito  |
| Trastornos vasculares  | Poco común | Enrojecimiento   |
| Trastornos de sistema reproductivo y mama                      | Poco común | Disfunción eréctil   |

## Interacciones:

Interacciones farmacológicas relacionadas con el Fimasartán.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. El potasio sérico puede ser incrementado por Diarakor y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema de renina-angiotensina, cuando es coadministrado con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona), suplementos de potasio, sales alternativas que contienen potasio y fármacos que aumentan el potasio sérico (como heparina).

El efecto hipotensor de Diarakor puede incrementarse cuando es coadministrado con otros agentes antihipertensivos, incluyendo diuréticos. Cuando se han usado previamente altas dosis de diuréticos, puede presentarse el riesgo de una reducción excesiva en la presión sanguínea durante el inicio del tratamiento con Diarakor debido a una disminución del volumen sanguíneo.

Litio. Se han reportado incrementos reversibles en los niveles de litio sérico, cuando se coadministra litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, siendo esto infrecuente en la coadministración de litio con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Aunque no se recomienda la coadministración de litio con Diarakor, en caso de ser necesario deberán monitorearse estrechamente los niveles de litio.



Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Cuando un AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o inhibidor de COX-2) es coadministrado con un antagonista del receptor de angiotensina II, el efecto hipotensor puede reducirse. Se ha reportado empeoramiento de la función renal dañada, incluyendo insuficiencia renal aguda, (generalmente reversible) cuando un antagonista del receptor de angiotensina II es coadministrado con un inhibidor de COX en algunos pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes deshidratados y pacientes geriátricos con insuficiencia renal). Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando DIARAKOR es coadministrado con AINE, particularmente, en pacientes geriátricos. Se requiere una hidratación adecuada en este caso, y la función renal debe ser monitoreada periódicamente.

Hidroclorotiazida. No se encontró interacción farmacocinética farmacológica significativa entre Fimasartán e Hidroclorotiazida cuando fueron coadministrados.

Amlodipina. No se encontró interacción farmacocinética farmacológica significativa entre Fimasartán y amlodipino cuando fueron coadministrados.

Los efectos de otros fármacos con Fimasartán:

Ketoconazol. La exposición sistémica a Fimasartán, medida por AUC fue incrementada aproximadamente 2 veces cuando se coadministró con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A (CYP3A4/5). Se sugiere precaución cuando se coadministra Diarakor y Ketoconazol y otros inhibidores potentes del CYP3A4, tales como etinilestradiol, fluoxetina, itraconazol, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.

Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1. Diarakor es un sustrato para OAT1 y OATP1B1. Cuando se coadministró Diarakor con rifampicina (inhibidor del OATP1B1), el AUC de DIARAKOR se incrementó en aproximadamente 4,6 veces. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de Diarakor con Rifampicina, Ciclosporina u otros inhibidores potentes de la actividad de OATP1B1.

Warfarina. La farmacocinética y farmacodinamia de warfarina no fueron afectadas de manera significativa cuando se coadministró con Fimasartán.

Atorvastatina. El AUC de atorvastatina y el de su metabolito activo no fueron afectados por la coadministración con Fimasartán. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de atorvastatina y de su metabolito activo fueron incrementadas en 1,9 y 2,5 veces, respectivamente; lo cual no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina. La farmacocinética y la depuración de creatinina de digoxina no fueron afectadas por la coadministración con Fimasartán. La  $C_{máx}$  de digoxina se incrementó 30%. Puede ser necesario el monitoreo estrecho del nivel de digoxina cuando se coadministra con Fimasartán.

Otras interacciones medicamentosas: Fimasartán no inhibe ni induce a las enzimas del CYP450.

Interacciones medicamentosas relacionadas con la Hidroclorotiazida.

Se han reportado prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular cuando se coadministra otro diurético (furosemida) con terfenadina. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con terfenadina. La coadministración con astemizol puede causar también prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular y la coadministración con astemizol no se recomienda.

Se ha reportado que Hidroclorotiazida reduce la reactividad de la pared vascular hacia aminas tales como norepinefrina que incrementan la presión sanguínea, y aumenta la parálisis de tubocurarina y otros químicos similares. Por lo tanto, se recomienda discontinuar el fármaco temporalmente en pacientes antes de una operación.

Se ha reportado aumento de la hipotensión ortostática cuando se coadministra con barbitúricos o narcóticos alcaloides de opio o bebidas.

El efecto de agentes antihipertensivos (otros diuréticos, anestésicos y alcohol) puede exacerbarse. La coadministración con inhibidores de la ECA puede también incrementar los efectos antihipertensivos y se debe ejercer precaución.

Se puede incrementar la liberación de potasio cuando se coadministra con hormonas adrenocorticales u hormona adrenocorticotrópica. Por lo tanto, se debe tener precaución.

El efecto de la digital en el corazón puede aumentar y por lo tanto, se debe tener precaución.

La eliminación reducida de litio a través del riñón puede causar un aumento en la cardiotoxicidad y neurotoxicidad del litio. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca con dosis controladas.

Se puede inhibir la absorción de diuréticos de tiazida cuando se coadministra con colestiramina o colestipol.

El efecto de los diuréticos tiazídicos puede reducirse cuando se coadministra con AINE (por ejemplo, indometacina)

Puede presentarse úlcera o estenosis del intestino delgado cuando se coadministra con cloruro de potasio.

El efecto del ácido salicílico en el sistema nervioso central puede aumentar cuando se coadministra con altas dosis de ácido salicílico.

Puede aumentar la liberación de calcio cuando se coadministra con purgantes.

Puede disminuir la excreción de quinidina, un agente antiarrítmico cuando se coadministra.

Pueden presentarse hipocalcemia severa y bradicardia cuando se coadministra con vincamina, eritromicina IV o sultoprida. No se recomienda coadministración con estos fármacos.

Puede presentarse acidosis láctica por metformina. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con metformina cuando el nivel de creatinina en suero del paciente es  $\geq 1.5$  mg/dL (hombres) o 1.2 mg/dL (mujeres).

Se requiere suplemento de agua suficiente antes del tratamiento cuando se coadministra con agentes que contienen yodo en pacientes con deficiencia de fluidos debido a diuréticos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Antes de comenzar el tratamiento de combinación con Diarakor, se recomienda intentar controlar la presión sólo con Fimasartán 60 mg o 120 mg. Si la presión sanguínea no se controla adecuadamente con Fimasartán 60 o 120 mg solo, se puede considerar el tratamiento de combinación de Diarakor 60/12.5 mg o Diarakor 120/12.5 mg. de Fimasartán/Hidroclorotiazida respectivamente.

La dosis recomendada inicial es una tableta de Diarakor de 60/12.5 mg una vez al día con o sin alimentos la cual a dosis respuesta del paciente puede ser incrementada a 120/12.5 mg Siempre que sea posible, se recomienda que Diarakor se tome a la misma hora durante el día (por ejemplo, en la mañana).

Uso geriátrico. No se requiere el ajuste inicial de dosis en pacientes de edad avanzada (edad  $\leq 65$  años).

Pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina 30-80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $<30$  mL/min), no se debe administrar Diarakor.

Pacientes con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deficiencia hepática leve. No se recomienda Diarakor en pacientes con deficiencia hepática moderada a grave.

Uso pediátrico. La seguridad y eficacia de Diarakor no se han establecido en pacientes de 18 años de edad o menores.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva asociación

-Inserto: Número de versión: 02 Fecha de la versión: 18-feb-16 Núm. de la revisión: 01  
Fecha de la revisión: 18-feb-16

-IPP: Número de versión: 02 Fecha de la versión: 18-feb-16 Núm. de la revisión: 01  
Fecha de la revisión: 18-feb-16

**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:**

**Fimasartan potásico 60 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg**  
**Fimasartan potásico 120 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg**

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:** Diarakor<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial que no ha sido controlada adecuadamente con la monoterapia de Fimasartán

**Contraindicaciones:** No use Diarakor<sup>®</sup>:

- Si es alérgico al Fimasartán o a la Hidroclorotiazida o cualquier otro diurético tiazídico.
- Si está embarazada o dando lactancia materna.
- Si la función de sus riñones está seriamente dañada, si sus riñones no producen orina o si está en tratamiento con diálisis.
- Si la función de su hígado está moderada o seriamente dañada, o si tiene obstrucción hepatobiliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- Si tiene diabetes y está recibiendo inhibidores de la renina, como aliskireno.
- Si la función de sus riñones está moderada o seriamente dañada y está recibiendo inhibidores de la renina, como aliskireno.
- Si tiene aldosteronismo.
- Si tiene trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, lactosa, deficiencia de galactosa en población Laponia, o malabsorción de glucosa-galactosa. Diarakor<sup>®</sup> contiene lactosa.

**Precauciones y advertencias:**

**Informe a su médico si está sufriendo o ha sufrido alguna vez cualquiera de los siguientes trastornos o enfermedades:**

- **Enfermedad del riñón.**



- Niveles elevados de potasio en sangre.
- Estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos hacia uno o ambos riñones) o si ha sufrido recientemente un trasplante renal.
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Presión arterial baja (hipotensión), que probablemente puede ocurrir si está deshidratado (pérdida excesiva de agua del organismo) o si tiene deficiencia de sodio por estar en tratamiento con diuréticos, dieta baja en sal, diarrea o vómitos.
- Niveles de aldosterona elevados (retención de agua y sales en el cuerpo).
- Niveles elevados de una hormona llamada aldosterona (produce retención de agua y sales en el cuerpo).
- Este medicamento contiene amarillo N° 5 que puede causar reacciones de hipersensibilidad. Solo en el caso de Diarakor® 60/12,5 mg.

Es muy importante que usted no utilice Diarakor® si presenta cualquier problema arriba mencionado. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

#### Reacciones adversas:

| Sistema órgano clase / Reacción adversa                        | Frecuencia | Síntomas   |
|--|------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Común      | Cefalea, mareo, mareo postural   |
|  | Poco común | Somnolencia  |
| Investigaciones (anormalidades en hallazgos de laboratorio)    | Común      | Aumento de ALT   |
|  | Poco común | Aumento de AST, aumento de triglicéridos en sangre, disminución de cloruro en sangre, aumento de potasio en sangre, disminución de sodio en sangre |
| Trastornos de los tejidos musculo esquelético y conectivo      | Poco común | Rigidez musculo esquelética  |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Poco común | Malestar en el pecho, astenia  |
| Trastornos de piel y tejido subcutáneo                         | Poco común | Prurito  |
| Trastornos vasculares  | Poco común | Enrojecimiento   |
| Trastornos de sistema reproductivo y mama                      | Poco común | Disfunción eréctil   |

## Interacciones:

**Interacciones farmacológicas relacionadas con el Fimasartán.**

**Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.** El potasio sérico puede ser incrementado por Diarakor y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema de renina-angiotensina, cuando es coadministrado con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona), suplementos de potasio, sales alternativas que contienen potasio y fármacos que aumentan el potasio sérico (como heparina).

**El efecto hipotensor de Diarakor puede incrementarse cuando es coadministrado con otros agentes antihipertensivos, incluyendo diuréticos.** Cuando se han usado previamente altas dosis de diuréticos, puede presentarse el riesgo de una reducción excesiva en la presión sanguínea durante el inicio del tratamiento con Diarakor debido a una disminución del volumen sanguíneo.

**Litio.** Se han reportado incrementos reversibles en los niveles de litio sérico, cuando se coadministra litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, siendo esto infrecuente en la coadministración de litio con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Aunque no se recomienda la coadministración de litio con Diarakor, en caso de ser necesario deberán monitorearse estrechamente los niveles de litio.

**Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Cuando un AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o inhibidor de COX-2) es coadministrado con un antagonista del receptor de angiotensina II, el efecto hipotensor puede reducirse. Se ha reportado empeoramiento de la función renal dañada, incluyendo insuficiencia renal aguda, (generalmente reversible) cuando un antagonista del receptor de angiotensina II es coadministrado con un inhibidor de COX en algunos pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes deshidratados y pacientes geriátricos con insuficiencia renal). Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando DIARAKOR es coadministrado con AINE, particularmente, en pacientes geriátricos. Se requiere una hidratación adecuada en este caso, y la función renal debe ser monitoreada periódicamente.

**Hidroclorotiazida.** No se encontró interacción farmacocinética farmacológica significativa entre Fimasartán e Hidroclorotiazida cuando fueron coadministrados.

**Amlodipina.** No se encontró interacción farmacocinética farmacológica significativa entre Fimasartán y amlodipino cuando fueron coadministrados.

**Los efectos de otros fármacos con Fimasartán:**

**Ketoconazol.** La exposición sistémica a Fimasartán, medida por AUC fue incrementada aproximadamente 2 veces cuando se coadministró con

ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A (CYP3A4/5). Se sugiere precaución cuando se coadministra Diarakor y Ketoconazol y otros inhibidores potentes del CYP3A4, tales como etinilestradiol, fluoxetina, itraconazol, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.

Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1. Diarakor es un sustrato para OAT1 y OATP1B1. Cuando se coadministró Diarakor con rifampicina (inhibidor del OATP1B1), el AUC de DIARAKOR se incrementó en aproximadamente 4,6 veces. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de Diarakor con Rifampicina, Ciclosporina u otros inhibidores potentes de la actividad de OATP1B1.

Warfarina. La farmacocinética y farmacodinamia de warfarina no fueron afectadas de manera significativa cuando se coadministró con Fimasartán.

Atorvastatina. El AUC de atorvastatina y el de su metabolito activo no fueron afectados por la coadministración con Fimasartán. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de atorvastatina y de su metabolito activo fueron incrementadas en 1,9 y 2,5 veces, respectivamente; lo cual no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina. La farmacocinética y la depuración de creatinina de digoxina no fueron afectadas por la coadministración con Fimasartán. La  $C_{máx}$  de digoxina se incrementó 30%. Puede ser necesario el monitoreo estrecho del nivel de digoxina cuando se coadministra con Fimasartán.

Otras interacciones medicamentosas: Fimasartán no inhibe ni induce a las enzimas del CYP450.

#### Interacciones medicamentosas relacionadas con la Hidroclorotiazida.

Se han reportado prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular cuando se coadministra otro diurético (furosemida) con terfenadina. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con terfenadina. La coadministración con astemizol puede causar también prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular y la coadministración con astemizol no se recomienda.

Se ha reportado que Hidroclorotiazida reduce la reactividad de la pared vascular hacia aminas tales como norepinefrina que incrementan la presión sanguínea, y aumenta la parálisis de tubocurarina y otros químicos similares. Por lo tanto, se recomienda discontinuar el fármaco temporalmente en pacientes antes de una operación.

Se ha reportado aumento de la hipotensión ortostática cuando se coadministra con barbitúricos o narcóticos alcaloides de opio o bebidas.

El efecto de agentes antihipertensivos (otros diuréticos, anestésicos y alcohol) puede exacerbarse. La coadministración con inhibidores de la ECA puede también incrementar los efectos antihipertensivos y se debe ejercer precaución.

Se puede incrementar la liberación de potasio cuando se coadministra con hormonas adrenocorticales u hormona adrenocorticotrópica. Por lo tanto, se debe tener precaución.

El efecto de la digital en el corazón puede aumentar y por lo tanto, se debe tener precaución.

La eliminación reducida de litio a través del riñón puede causar un aumento en la cardiotoxicidad y neurotoxicidad del litio. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca con dosis controladas.

Se puede inhibir la absorción de diuréticos de tiazida cuando se coadministra con colestiramina o colestipol.

El efecto de los diuréticos tiazídicos puede reducirse cuando se coadministra con AINE (por ejemplo, indometacina)

Puede presentarse úlcera o estenosis del intestino delgado cuando se coadministra con cloruro de potasio.

El efecto del ácido salicílico en el sistema nervioso central puede aumentar cuando se coadministra con altas dosis de ácido salicílico.

Puede aumentar la liberación de calcio cuando se coadministra con purgantes.

Puede disminuir la excreción de quinidina, un agente antiarrítmico cuando se coadministra.

Pueden presentarse hipocalcemia severa y bradicardia cuando se coadministra con vincamina, eritromicina IV o sultoprida. No se recomienda coadministración con estos fármacos.

Puede presentarse acidosis láctica por metformina. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con metformina cuando el nivel de creatinina en suero del paciente es  $\geq 1.5$  mg/dL (hombres) o 1.2 mg/dL (mujeres).

Se requiere suplemento de agua suficiente antes del tratamiento cuando se coadministra con agentes que contienen yodo en pacientes con deficiencia de fluidos debido a diuréticos.

### Dosificación y Grupo Etario:

Antes de comenzar el tratamiento de combinación con Diarakor, se recomienda intentar controlar la presión sólo con Fimasartán 60 mg o 120 mg. Si la presión sanguínea no se controla adecuadamente con Fimasartán 60 o 120 mg solo, se puede considerar el tratamiento de combinación de Diarakor 60/12.5 mg o Diarakor 120/12.5 mg. de Fimasartán/Hidroclorotiazida respectivamente.

La dosis recomendada inicial es una tableta de Diarakor de 60/12.5 mg una vez al día con o sin alimentos la cual a dosis respuesta del paciente puede ser



incrementada a 120/12.5 mg Siempre que sea posible, se recomienda que Diarakor se tome a la misma hora durante el día (por ejemplo, en la mañana).

**Uso geriátrico.** No se requiere el ajuste inicial de dosis en pacientes de edad avanzada (edad  $\leq$  65 años).

**Pacientes con insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina 30-80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $<$ 30 mL/min), no se debe administrar Diarakor.

**Pacientes con insuficiencia hepática.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deficiencia hepática leve. No se recomienda Diarakor en pacientes con deficiencia hepática moderada a grave.

**Uso pediátrico.** La seguridad y eficacia de Diarakor no se han establecido en pacientes de 18 años de edad o menores.

**Vía de administración:** Oral.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 7.3.0.0.N30.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto: Número de versión: 02 Fecha de la versión: 18-feb-16 Núm. de la revisión: 01 Fecha de la revisión: 18-feb-16 y la IPP: Número de versión: 02 Fecha de la versión: 18-feb-16 Núm. de la revisión: 01 Fecha de la revisión: 18-feb-16, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.4.2. IBEROL C JARABE

Expediente : 20103626  
 Radicado : 2015168146  
 Fecha : 15/12/2015  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.  
 Fabricante : Abbott laboratorios de Argentina

Composición: Cada 100 ml de jarabe contienen:

| Vitamina | Nombre   | Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada 100 mL) |
|----------|--|--|
| A        | Vitamina A (como palmitato 1.700.000 IU/g)                 | 60,000 IU  |
| B1       | Clorhidrato de tiamina                                     | 30 mg  |
| B2       | Riboflavina 5 fosfato de sodio                             | 32.9 mg  |
| B3       | Nicotinamida   | 200 mg   |
| B5       | Alcohol D-pantotenílico                                    | 100 mg   |
| B6       | Clorhidrato de piridoxina                                  | 20 mg  |
| C        | Ácido ascórbico  | 1,000 mg   |
| D        | Vitamina D3 (como vitamina D3 en aceite de maíz 1000 IU/g) | 8,000 IU   |
|          | Inositol   | 100 mg   |

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: IBEROL C jarabe es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

IBEROL C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalcemia. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. La terapia con hierro está

contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia

Precauciones y Advertencias:

Dosificación y Grupo Etario: La dosis diaria recomendada para el jarabe de IBEROL C en niños desde los 4 años de edad es de 10 ml.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción

Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina

Efectos Adversos: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina.

Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina.

En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracraneal, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- La inclusión en las Normas Farmacológicas
- Información para prescribir



**CONCEPTO: CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

### 3.1.4.3 IBEROL C TABLETA

Expediente : 20103633  
 Radicado : 2015168160  
 Fecha : 15/12/2015  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

| Vitaminas | Nombre  | Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada tableta) |
|-----------|---|---|
| A         | Vitamina A (como vitamina A acetato 500M U/g) | 5,000 IU  |
| B1        | Tiamina mononitrato                           | 10 mg   |
| B2        | Riboflavina                                   | 10 mg   |
| B3        | Nicotinamida                                  | 35 mg   |
| B5        | Pantotenato de calcio                         | 5 mg  |
| B6        | Clorhidrato de piridoxina                     | 1.5 mg (1.23 mg*)   |
| B9        | Ácido fólico                                  | 0.250 mg  |
| B12       | Vitamina B12 <sup>^</sup>                     | 5 mcg   |
| C         | Ascorbato de sodio                            | 168.727 mg (150mg**)  |
| D         | Vitamina D (como vitamina D3 seca 100M U/g)   | 1,000 IU  |

\* Equivalente a piridoxina

\*\* Equivalente a ácido ascórbico

<sup>^</sup> Como vitamina B12 en lactosa (1000 mcg/mg)

| Nombre                             | Indicación de etiqueta por ingredientes activos (por tableta) | Contenido equivalente de mineral (por tableta) |
|------------------------------------|---|--|
| Pantotenato de calcio <sup>1</sup> | 339.45 mg equivalente a calcio 100mg                          | Ca total 100.42 mg                             |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  |   | (0.42mg <sup>1</sup> + 99,98mg <sup>2</sup><br>+0.02mg <sup>3</sup> )                |
| Fosfato de calcio dibásico                 | 339.45mg (100mg*)                               | P 77.3 mg  |
| Yodato de calcio monohidratado             | 0.201mg**                                       | I 130 mcg  |
| Sulfato ferroso seco factor 87%            | 34 mg <sup>^</sup>                              | Fe 6.83mg  |
| Sulfato cúprico anhidro                    | 2.8mg <sup>#</sup>                              | Cu 0.72mg  |
| Sulfato de cobalto                         | 0.49mg  | Co 0.10mg  |
| Sulfato de manganeso monohidratado         | 3mg   | Mn 0.98mg  |
| Sulfato de magnesio anhidro                | 40mg<   | Mg 3.94mg  |
| Sulfato de zinc                            | 3.9mg+  | Zn 0.89mg  |
| Molibdato de sodio                         | 0.45mg&   | Mb 0.45mg  |
| Carboximetilcelulosa de sodio <sup>4</sup> |   |  |
| Ascorbato de sodio <sup>5</sup>            | 168mg<br>Equivalente a ácido<br>ascórbico 150mg | Na total 24.36mg<br>(4.54mg <sup>4</sup> +19.6mg <sup>5</sup> +0.22mg <sup>6</sup> ) |
| Molibdato de sodio <sup>6</sup>            | 0.45mg  |  |
| Sulfato de potasio                         | 11mg  | K 4.93mg   |

Forma farmacéutica: Tableta

#### Indicaciones:

Iberol C tableta es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

Iberol C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. Iberol C tabletas no se recomienda en pacientes pediátricos. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina. Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina. En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracraneal, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción

Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina.

Via de administración: Oral

Dosificación de grupo etario: La dosis diaria recomendada en personas mayores de 12 años y adultos es de 1 tableta diaria.

Condición de venta: Venta libre.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.



### 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. DEXKEVITAE 25 mg /10 mL

Expediente : 20105211  
 Radicado : 2016013457  
 Fecha : 05/02/2016  
 Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S  
 Fabricante : SAG Manufacturing S.L.U

Composición: Dexketoprofeno trometamol 36,9 mg correspondientes a dexketoprofeno 25 mg.

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea y odontalgia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- Reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con historia de asma bronquial.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).
- Pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child –Pugh 10-15).
- Pacientes con diatesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre del embarazo o lactancia.

Precauciones y Advertencias:

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida. Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobretodo con hemorragia o perforación y en ancianos.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad. En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (Ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones). Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los ancianos, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Se recomienda administrar con precaución en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones de las funciones hepáticas y/o renal, así como en pacientes con historia de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco.

Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Los pacientes que presenten hipertensión,

insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento, si el médico juzga que la relación beneficio - riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Advertencias sobre excipientes: Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa, no deben tomar este medicamento.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en ancianos.

Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn.

Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Como todos los AINE las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

#### Interacciones:

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

#### Asociaciones no recomendadas:

-Otros AINE, incluyendo elevadas dosis de salicilatos (= 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias

gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. -Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tipo dicumarínico debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

-Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

-Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.

-Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.

-Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los AINE en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.

-Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Adultos:

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

No está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco, por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

##### Población pediátrica:

No ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

##### Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia:

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

**Composición:** Dexketoprofeno trometamol 36,9 mg correspondientes a dexketoprofeno 25 mg.

**Forma farmacéutica:** Solución Oral

**Indicaciones:** Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea y odontalgia.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- Reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con historia de asma bronquial.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).
- Pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child –Pugh 10-15).
- Pacientes con diástesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre del embarazo o lactancia.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

**Precauciones y Advertencias:**

**La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.**

**Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.**

**Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobretodo con hemorragia o perforación y en ancianos.**

**Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad. En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (Ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones). Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los ancianos, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.**

**Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.**

**Se recomienda administrar con precaución en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones de las funciones hepáticas y/o renal, así como en pacientes con historia de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco.**

**Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Los pacientes que presenten**

hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento, si el médico juzga que la relación beneficio - riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

**Advertencias sobre excipientes:** Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa, no deben tomar este medicamento.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en ancianos.

Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn.

Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Como todos los AINE las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

#### Interacciones:

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

#### Asociaciones no recomendadas:

-Otros AINE, incluyendo elevadas dosis de salicilatos (= 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. -Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tipo dicumarínico debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

-Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

-Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.

-Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.

-Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los AINE en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.

-Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Adultos:

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

No está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco, por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

#### Población pediátrica:

No ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.



**Vía de Administración: Oral**  
**Condición de Venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N10**

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

### 3.1.5.2. HAEMOPRESSIN®

Expediente : 20105178  
Radicado : 2016013021  
Fecha : 04/02/2016  
Interesado : Zonepharma S.A.S.  
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing S.L.

Composición:  
Cada vial con 5 mL de solución inyectable contiene:

Terlipresina acetato 1 mg equivalente a 0,854mg de terlipresina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Varices esofágicas sangrantes y tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 en pacientes candidatos a trasplantes hepáticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo y shock séptico

Precauciones y Advertencias:

Hemopressin debe utilizarse con precaución y bajo una estricta monitorización de los pacientes en los siguientes casos:

- Shock séptico
- Asma bronquial, trastornos respiratorios
- Hipertensión no controlada
- Enfermedades vasculares cerebrales o periféricas

- Arritmias cardíacas
- Trastornos coronarios o infarto de miocardio previo
- Insuficiencia renal crónica
- Pacientes de edad avanzada (> 70 años), ya que la experiencia en este grupo es limitada
- Embarazo

Además, los pacientes hipovolémicos suelen presentar una mayor vasoconstricción y reacciones cardíacas atípicas.

Debido al ligero efecto antidiurético de la terlipresina (sólo un 3% del efecto antidiurético de la vasopresina natural), es necesario controlar especialmente a los pacientes que ya presentan trastornos en el metabolismo electrolítico para ver si existe una posible hiponatremia e hipocalemia.

Por regla general, el uso del producto sólo debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y en unidades provistas de equipos que permitan realizar una monitorización regular del sistema cardiovascular, así como un control hematológico y electrolítico.

En las situaciones de emergencia que requieren un tratamiento inmediato antes de enviar al paciente a un hospital, deben tenerse en cuenta los síntomas de hipovolemia. La terlipresina no tiene efecto alguno sobre la hemorragia arterial.

Para evitar una necrosis local en el lugar de inyección, ésta debe administrarse por vía intravenosa.

**Necrosis de la piel:**

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutánea sin relación con el lugar de inyección.

Los pacientes con hipertensión venosa periférica u obesidad mórbida parecen tener una mayor tendencia a presentar esta reacción, por lo que se debe extremar la precaución al administrar la terlipresina en estos pacientes.

**Torsade de pointes:**

Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de pointes”.

En la mayoría de los casos, los pacientes tenían factores predisponentes tales como prolongación basal del intervalo QT, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia,

hipomagnesemia) o medicaciones concomitantes con efecto sobre la prolongación del QT.

Por lo tanto, se debe extremar la precaución al usar terlipresina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, alteraciones electrolíticas, medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

**Poblaciones especiales:**

Deberá tenerse especial precaución en el tratamiento de niños, adolescentes y ancianos, ya que la experiencia es limitada y no hay datos disponibles con respecto a las dosis recomendadas en estas categorías especiales de pacientes.

Una vez reconstituido con el disolvente suministrado, este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 5 ml, por lo que el producto está esencialmente “libre de sodio”.

**Reacciones adversas:**

El tratamiento de várices esofágicas sangrantes con Hemopressin (1 mg por vía intravenosa y más) puede presentar las siguientes reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1.

| Clasificación por órganos y sistemas MedDRA         | Reacción adversa   |
|---|--|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> |  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                 | hiponatremia si no se monitorizan fluidos  |
| muy raros (<1/10.000)                               | hiperglucemia  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>              |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                         | dolor de cabeza  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                 | desencadenamiento de un trastorno convulsivo                                       |
| muy raros (<1/10.000)                               | apoplejía  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                         |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                         | arritmia ventricular y supraventricular, bradicardia, signos de isquemia en el ECG |

|  |  |
|--|--|
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | angina de pecho, crisis hipertensiva aguda, en particular en pacientes que ya sufren hipertensión (por lo general, disminuye espontáneamente), fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dolor torácico, infarto de miocardio, sobrecarga de líquido con edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, Torsade de Pointes |
| muy raros (<1/10.000)                                      | isquemia de miocardio  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | hipertensión, hipotensión, isquemia periférica, vasoconstricción periférica, palidez facial  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | dolor en el pecho, broncoespasmo, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria  |
| raros (>1/10.000 a <1/1000)                                | disnea   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | calambres abdominales transitorios, diarrea transitoria  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | náuseas transitorias, vómitos transitorios   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | palidez  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | linfangitis, necrosis de la piel no relacionada con el lugar de la administración  |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>     |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | calambres abdominales (en mujeres)   |
| <b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>      |  |



|   |   |
|---|---|
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)   | hipertonía uterina, isquemia uterina                          |
| frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) | constricción uterina, disminución del flujo sanguíneo uterino |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>      |   |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)   | necrosis en el lugar de la inyección                          |

Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de Pointes”.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutáneas no relacionadas con el lugar de la inyección.

Interacciones:

La terlipresina aumenta el efecto hipotensivo de los betabloqueantes no selectivos en la vena portal.

La reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco causada por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca a través del nervio vago como resultado del aumento en la presión sanguínea.

El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, propofol o sufentanil) puede provocar bradicardia severa.

La terlipresina puede desencadenar arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de pointes”.

Por lo tanto, se deberá actuar con mucha precaución al usar terlipresina en pacientes con medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA y

III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La terlipresina aumenta el efecto hipotensivo de los betabloqueantes no selectivos en la vena portal.

La reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco causada por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca a través del nervio vago como resultado del aumento en la presión sanguínea.

El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, propofol o sufentanil) puede provocar bradicardia severa.

La terlipresina puede desencadenar arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de pointes”

Por lo tanto, se deberá actuar con mucha precaución al usar terlipresina en pacientes con medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Inicialmente se administran 1-2 mg de terlipresina acetato.

Según el peso corporal del paciente, la dosis puede ajustarse del siguiente modo:

- Peso inferior a 50 kg: 1 mg.
- Peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg.
- Peso superior a 70 kg: 2 mg.

Después de la inyección inicial, la dosis puede reducirse a 1 mg cada 4-6 horas.

El valor aproximado para la dosis diaria máxima de Hemopressin es de 120 µg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Hemopressin debe utilizarse con precaución en pacientes de más de 70 años.

Niños y adolescentes:

Hemopressin no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal:

Hemopressin debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica.

**Insuficiencia hepática:**

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

**Forma de administración:**

El tratamiento debe limitarse a 2-3 días según la evolución de la enfermedad.

La inyección intravenosa debe aplicarse durante un período de un minuto. Para dilución adicional.

Vía de Administración: 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 aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia. Adicionalmente solicita aprobar el inserto y la información para prescribir versión COL011215/102014.

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

**Composición:**

**Cada vial con 5 mL de solución inyectable contiene:**

**Terlipresina acetato 1 mg equivalente a 0,854mg de terlipresina**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones: Varices esofágicas sangrantes y tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 en pacientes candidatos a trasplantes hepáticos.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo y shock séptico**

**Precauciones y Advertencias:**

**Hemopressin debe utilizarse con precaución y bajo una estricta monitorización de los pacientes en los siguientes casos:**

- Shock séptico
- Asma bronquial, trastornos respiratorios
- Hipertensión no controlada
- Enfermedades vasculares cerebrales o periféricas
- Arritmias cardiacas
- Trastornos coronarios o infarto de miocardio previo
- Insuficiencia renal crónica
- Pacientes de edad avanzada (> 70 años), ya que la experiencia en este grupo es limitada
- Embarazo

Además, los pacientes hipovolémicos suelen presentar una mayor vasoconstricción y reacciones cardiacas atípicas.

Debido al ligero efecto antidiurético de la terlipresina (sólo un 3% del efecto antidiurético de la vasopresina natural), es necesario controlar especialmente a los pacientes que ya presentan trastornos en el metabolismo electrolítico para ver si existe una posible hiponatremia e hipocalcemia.

Por regla general, el uso del producto sólo debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y en unidades provistas de equipos que permitan realizar una monitorización regular del sistema cardiovascular, así como un control hematológico y electrolítico.

En las situaciones de emergencia que requieren un tratamiento inmediato antes de enviar al paciente a un hospital, deben tenerse en cuenta los síntomas de hipovolemia.

La terlipresina no tiene efecto alguno sobre la hemorragia arterial.

Para evitar una necrosis local en el lugar de inyección, ésta debe administrarse por vía intravenosa.

#### Necrosis de la piel:

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutánea sin relación con el lugar de inyección.

Los pacientes con hipertensión venosa periférica u obesidad mórbida parecen tener una mayor tendencia a presentar esta reacción, por lo que se debe extremar la precaución al administrar la terlipresina en estos pacientes.

#### Torsade de pointes:



Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de pointes”.

En la mayoría de los casos, los pacientes tenían factores predisponentes tales como prolongación basal del intervalo QT, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia) o medicaciones concomitantes con efecto sobre la prolongación del QT.

Por lo tanto, se debe extremar la precaución al usar terlipresina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, alteraciones electrolíticas, medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepressivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

#### Poblaciones especiales:

Deberá tenerse especial precaución en el tratamiento de niños, adolescentes y ancianos, ya que la experiencia es limitada y no hay datos disponibles con respecto a las dosis recomendadas en estas categorías especiales de pacientes.

Una vez reconstituido con el disolvente suministrado, este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 5 ml, por lo que el producto está esencialmente “libre de sodio”.

#### Reacciones adversas:

El tratamiento de várices esofágicas sangrantes con Hemopressin (1 mg por vía intravenosa y más) puede presentar las siguientes reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1.

| Clasificación por órganos y sistemas MedDRA         | Reacción adversa                             |
|---|--|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> |  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                 | hiponatremia si no se monitorizan fluidos    |
| muy raros (<1/10.000)                               | hiperglucemia                                |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>              |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                         | dolor de cabeza                              |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                 | desencadenamiento de un trastorno convulsivo |
| muy raros (<1/10.000)                               | apoplejía                                    |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                         |  |

|  |  |
|--|--|
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | arritmia ventricular y supraventricular, bradicardia, signos de isquemia en el ECG   |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | angina de pecho, crisis hipertensiva aguda, en particular en pacientes que ya sufren hipertensión (por lo general, disminuye espontáneamente), fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dolor torácico, infarto de miocardio, sobrecarga de líquido con edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, Torsade de Pointes |
| muy raros (<1/10.000)                                      | isquemia de miocardio  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | hipertensión, hipotensión, isquemia periférica, vasoconstricción periférica, palidez facial  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | dolor en el pecho, broncoespasmo, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria  |
| raros (>1/10.000 a <1/1000)                                | disnea   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | calambres abdominales transitorios, diarrea transitoria  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | náuseas transitorias, vómitos transitorios   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |  |
| frecuentes (>1/100 a <1/10)                                | palidez  |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)                        | linfangitis, necrosis de la piel no relacionada con el lugar de la administración  |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>     |  |

|   |   |
|---|---|
| frecuentes (>1/100 a <1/10)   | calambres abdominales (en mujeres)                            |
| <b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>                         |   |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)   | hipertensión uterina, isquemia uterina                        |
| frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) | constricción uterina, disminución del flujo sanguíneo uterino |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>      |   |
| poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)   | necrosis en el lugar de la inyección                          |

Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de Pointes”.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutáneas no relacionadas con el lugar de la inyección.

#### Interacciones:

La terlipresina aumenta el efecto hipotensivo de los betabloqueantes no selectivos en la vena portal.

La reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco causada por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca a través del nervio vago como resultado del aumento en la presión sanguínea.

El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, propofol o sufentanil) puede provocar bradicardia severa.

La terlipresina puede desencadenar arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de pointes”.

Por lo tanto, se deberá actuar con mucha precaución al usar terlipresina en pacientes con medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA y

III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

La terlipresina aumenta el efecto hipotensivo de los betabloqueantes no selectivos en la vena portal.

La reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco causada por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición reflexogénica de la actividad cardiaca a través del nervio vago como resultado del aumento en la presión sanguínea.

El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, propofol o sufentanil) puede provocar bradicardia severa.

La terlipresina puede desencadenar arritmias ventriculares, incluida la “Torsade de pointes”

Por lo tanto, se deberá actuar con mucha precaución al usar terlipresina en pacientes con medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA y

III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Adultos:**

Inicialmente se administran 1-2 mg de terlipresina acetato.

Según el peso corporal del paciente, la dosis puede ajustarse del siguiente modo:

- Peso inferior a 50 kg: 1 mg.
- Peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg.
- Peso superior a 70 kg: 2 mg.

Después de la inyección inicial, la dosis puede reducirse a 1 mg cada 4-6 horas.

El valor aproximado para la dosis diaria máxima de Hemopressin es de 120 µg/kg de peso corporal.

**Personas de edad avanzada**



**Hemopressin debe utilizarse con precaución en pacientes de más de 70 años.**

**Niños y adolescentes:**

**Hemopressin no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.**

**Insuficiencia renal:**

**Hemopressin debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica.**

**Insuficiencia hepática:**

**No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.**

**Forma de administración:**

**El tratamiento debe limitarse a 2-3 días según la evolución de la enfermedad.**

**La inyección intravenosa debe aplicarse durante un período de un minuto. Para dilución adicional.**

**Vía de Administración: I.V.**

**Condición de Venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 9.1.13.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión COL011215/102014 para el producto de la referencia.**

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

### **3.1.5.3. PEROXIDO DE BENZOILO**

Expediente : 20095018  
 Radicado : 2015083956  
 Fecha : 10/02/2016  
 Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol  
 Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g del producto contiene 20.830 g de peróxido de benzoilo

Forma farmacéutica: Espuma tópica en aerosol

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas. De ocurrir irritación o excesiva resequedad de la piel descontinúe su uso por varios días. Si está bajo tratamiento, consulte a su médico inmediatamente. Puede decolorar el pelo y las telas a color.

Precauciones y Advertencias: Evítese el contacto con los ojos, los labios y las membranas mucosas. Puede decolorar el cabello y las telas. Hipersensibilidad al medicamento. Si hay heridas en la piel puede dejar cicatrices permanentes

Reacciones adversas: La aplicación tópica de peróxido de benzoilo puede producir irritación de la piel, particularmente al inicio del tratamiento. En algunos pacientes, la irritación puede requerir reducir la frecuencia de aplicación o suspensión temporal del tratamiento. La sequedad de la piel, descamación, erupciones, y transitorios locales también pueden producir edema. Sensibilización por contacto tiene se ha informado en algunos pacientes que utilizan los preparados que contienen peróxido de benzoilo. Se debe tener precaución cuando se aplica cerca de los ojos, la boca y otras membranas mucosas, y en el cuello y otras áreas sensibles. Los pacientes deben ser alertados de la propiedad blanqueadora del peróxido de benzoilo.

Interacciones: No debe utilizarse simultáneamente con: limpiadores abrasivos o desecantes, preparados con alcohol, derivados de vitamina A, salicilatos y azufre.

Dosificación y Grupo Etario: Lavar y secar el área afectada de acné y aplicar

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000921 generado por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.5.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia para el producto de la referencia:

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.5.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

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

**Composición:** Cada 100 g del producto contiene 20.830 g de peróxido de benzoilo

**Forma farmacéutica:** Espuma tópica en aerosol

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento del acné

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento. Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas. De ocurrir irritación o excesiva resequead de la piel descontinúe su uso por varios días. Si está bajo tratamiento, consulte a su médico inmediatamente. Puede decolorar el pelo y las telas a color.

**Precauciones y Advertencias:** Evítese el contacto con los ojos, los labios y las membranas mucosas. Puede decolorar el cabello y las telas. Hipersensibilidad al medicamento. Si hay heridas en la piel puede dejar cicatrices permanentes

**Reacciones adversas:** La aplicación tópica de peróxido de benzoilo puede producir irritación de la piel, particularmente al inicio del tratamiento. En algunos pacientes, la irritación puede requerir reducir la frecuencia de aplicación o suspensión temporal del tratamiento. La sequedad de la piel, descamación, erupciones, y transitorios locales también pueden producir edema. Sensibilización por contacto tiene se ha informado en algunos pacientes que utilizan los preparados que contienen peróxido de benzoilo. Se debe tener precaución cuando se aplica cerca de los ojos, la boca y otras membranas mucosas, y en el cuello y otras áreas sensibles. Los pacientes deben ser alertados de la propiedad blanqueadora del peróxido de benzoilo.

**Interacciones:** No debe utilizarse simultáneamente con: limpiadores abrasivos o desecantes, preparados con alcohol, derivados de vitamina A, salicilatos y azufre.

**Dosificación y Grupo Etario:** Lavar y secar el área afectada de acné y aplicar

**Vía de Administración:** Tópica

**Condición de Venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 13.1.14.0.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. NATH

Expediente : 20104797  
 Radicado : 2016007908  
 Fecha : 26/01/2016  
 Interesado : Procaps S.A.  
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene paroxetina mesilato 9,69 mg equivalente a paroxetina base 7.5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) moderados a severos, asociados con la menopausia.

Contraindicaciones: Uso concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO) o por lo menos 14 días después de su retiro. Uso concomitante de Tioridazina, Pimozida, Hipersensibilidad a la paroxetina o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: Monitorear suicidios o cambios de comportamiento, síndrome serotoninérgico, reducción de la eficacia del tamoxifeno, riesgo de sangrado anormal, hiponatremia, fracturas, detectar trastorno bipolar y monitorear manía/hipomanía, precaución en pacientes con historia de convulsiones, glaucoma agudo de ángulo cerrado, acatisia, alteración cognitiva o motora.

Reacciones adversas: Cefalea, fatiga/malestar/letargo y náuseas/vómitos.

Interacciones:

No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa con Paroxetina 7.5 mg.

Otras Posibles Interacciones Medicamentosas Significativas:

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

Las reacciones adversas serias como el síndrome serotoninérgico, se han reportado en pacientes que reciben concomitantemente un ISRS y un IMAO, en pacientes que iniciaron con un ISRS que recientemente recibieron un IMAO y en pacientes que

iniciaron con un IMAO y que recientemente recibieron un ISRS. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de un IMAO con Paroxetina 7.5 mg o el uso de Paroxetina 7.5 mg y un IMAO dentro de los 14 días del uno con el otro.

#### Medicamentos Serotoninérgicos

Si se justifica clínicamente el uso concomitante de Paroxetina 7.5 mg con otros medicamentos serotoninérgicos (p.ej., triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y la hierba de San Juan), considerar el aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento.

Puede ocurrir una interacción entre paroxetina y triptófano cuando son coadministrados. Se han reportado reacciones adversas, que consisten principalmente de cefalea, náuseas, sudoración y mareos, cuando el triptófano se administra a pacientes tratados con paroxetina. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de Paroxetina 7.5 mg con triptófano.

Si se justifica el uso concomitante de Paroxetina 7.5 mg con un medicamento serotoninérgico, observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento. Se han presentado reportes posteriores al mercadeo de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptano.

Paroxetina 7.5 mg contiene paroxetina, la cual es también el principio activo de otros medicamentos. No se recomienda el uso concomitante de Paroxetina 7.5 mg con otros PAROXETINA 7.5 mgs que contengan paroxetina.

#### Fármacos que Interfieren con la Hemostasis (p.ej., AINE, aspirina y warfarina)

Se han reportado alteraciones de la coagulación, incluyendo aumento del sangrado, cuando los ISRS son coadministrados con AINE, aspirina, y warfarina u otros fármacos que afectan la coagulación. Puede haber una interacción farmacodinámica entre paroxetina y warfarina que provoca una mayor diátesis hemorrágica a pesar de que no se altere el tiempo de protrombina. Es importante realizar monitoreo cuidadoso a los pacientes que reciben terapia con warfarina cuando se inicia o se suspende la terapia con Paroxetina 7.5 mg.

Dosificación y Grupo Etario: 7.5 mg una vez al día, antes de acostarse, con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que corresponde a revisiones generales de la literatura y estudios sin comparador**



activo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar estudios clínicos comparativos con medicamentos de indicación similar, que permitan evidenciar la seguridad y eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta.

### 3.1.5.5. PROXYM TABLETAS 200 mg PROXYM TABLETAS 300 mg

Expediente : 20104092  
 Radicado : 2015171132/2016019965  
 Fecha : 17/12/2015-18/02/2016  
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.  
 Fabricante : Emcure Pharmaceuticals LTD.

#### Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene 200 mg de S(+) etodolaco  
 Cada tableta de liberación extendida contiene 300 mg de S(+) etodolaco

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Indicado para el alivio del dolor e inflamación en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

Contraindicaciones: S (+) Etodolaco no debe utilizarse en pacientes que previamente han mostrado hipersensibilidad a Etodolaco. Tampoco debe utilizarse en pacientes con ulcera péptica activa o con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica (incluyendo hemorragia gastrointestinal debido a otro medicamento antiinflamatorio no esteroide). Debido a la posible reactividad cruzada, S (+) Etodolac no debe ser administrado a pacientes que sufren de asma, rinitis o urticaria o que la hayan experimentado durante terapia con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

#### Precauciones y advertencias:

Se requiere precaución si S (+) Etodolac es administrado a pacientes que sufren de, o tienen antecedentes de asma bronquial ya que los AINES pueden causar broncoespasmo en tales pacientes. Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroides no tienen los mismos efectos directos sobre las plaquetas como aspirina, todos los fármacos que inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas pueden interferir, en cierta medida, con la función plaquetaria. Deben observarse cuidadosamente a los pacientes que reciben S (+) Etodolac ya que pueden ser afectados adversamente por tales acciones.

En pacientes con deterioro renal, cardíaco o hepático especialmente aquellos que toman diuréticos, se requiere especial precaución, ya que el uso de AINES puede resultar en deterioro de la función renal. La dosis debe mantenerse tan baja como se posible y debe vigilarse la función renal. Sin embargo, el deterioro de la función renal o hepática debido a otras causas puede alterar metabolismo de la droga; pacientes que reciben terapia concomitante a largo plazo, especialmente los ancianos, deben ser observados por los posibles efectos secundarios y las dosis de otros medicamentos deberán ser ajustadas según sea necesario, o discontinuar la droga.

Los efectos adversos gastrointestinales graves como sangrado, ulceración y perforación, pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas de advertencia en pacientes tratados con AINEs. Si se presenta cualquier signo de sangrado gastrointestinal, S (+) Etodolac debe suspenderse inmediatamente. Los pacientes en tratamiento prolongado con S (+) Etodolac deben revisarse regularmente, como medida de precaución por ejemplo para evaluar e identificar cambios en la función hepática, renal y parámetros hematológicos. S (+) Etodolac debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos, hipertensión o insuficiencia cardíaca

Reacciones adversas:

Reacciones adversas y efectos secundarios

S-Etodolac puede causar dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, etc. La mayoría de estos efectos secundarios son leves y no específicos en las terapias de dosis más bajas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Debido a que S (+) Etodolac se une ampliamente a las proteínas, puede ser necesario modificar la dosis de otros fármacos que utilizan un mecanismo similar. La administración concomitante de warfarina y S (+) etodolaco no requieren un ajuste de la dosificación de cualquiera de los fármacos, sin embargo, rara vez ha encontrado prolongación de los tiempos de protrombina, por lo tanto, se debe ejercer precaución cuando S (+) el etodolaco se administra conjuntamente con warfarina. Las pruebas de bilirrubina pueden dar un resultado falso positivo debido a la presencia de metabolitos fenólicos de S (+) Etodolac en la orina. El uso concomitante de ciclosporina, metotrexato, digoxina o litio con AINES puede provocar un aumento en los niveles séricos de estos compuestos y toxicidad asociada.

También se debe tener cuidado en los pacientes tratados con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Antihipertensivos: reduce el efecto de antihipertensivos.

- Mifepristona: AINES deben no utilizarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona ya que los AINES pueden reducir el efecto de la mifepristona.
- Otros analgésicos: evitar el uso concomitante de dos o más AINES.
- Corticosteroides: aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Antibióticos: Quinolonas: datos animales indican que los AINES puede aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Embarazo y la lactancia: los medicamentos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas puede causar distocia y retraso del parto según lo evidenciado por estudios en animales gestantes. Algunos inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas han demostrado interferir con el cierre del ductus arterioso. La seguridad de S (+) Etodolac en el embarazo humano no ha sido establecida y por tanto no debería utilizarse; tampoco se ha establecido su seguridad durante la lactancia y como tal debe evitarse su uso en madres lactantes

#### Dosificación y Grupo Etario:

Dosis: Adultos: una tableta diaria para tomarse entera con un vaso de agua. Al igual que con otros AINES, se debe buscar para cada paciente la dosis más baja y el intervalo de dosificación más largo. Por lo tanto, después de observar la respuesta a la terapia inicial con etodolac tabletas de liberación prolongada, la dosis y la frecuencia deben ajustarse para que se adapten a las necesidades individuales de los pacientes. Para el manejo de los signos y síntomas de la osteoartritis o de la artritis reumatoide, la dosis inicial recomendada de etodolac tabletas de liberación prolongada es de 400 a 1000 mg administrados una vez al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con Formula Médica

El interesado presenta alcance a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante radicado 2016019965 al radicado 2015171132 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas
- Estudios de bioequivalencia y perfiles de disolución comparativos

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar con estudios clínicos la utilidad y seguridad del enantiomero a la concentración propuesta.

### 3.1.5.6. KETOPROFENO 2.5%

Expediente : 20103377  
 Radicado : 2015166250  
 Fecha : 11/12/2015  
 Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol  
 Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g contiene 2.5 g de ketoprofeno

Forma farmacéutica: Espuma tópica en aerosol

Indicaciones: Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas o dolor muscular debido a exceso de actividad física o alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar y enfermedades articulares degenerativas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad como respuesta al ketoprofeno o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo y salicilatos.

Pacientes con ulcera Péptica

Uso simultaneo con otros agentes tópicos

Niños menores de 12 años de edad

Ultimo trimestre de embarazo y en periodo de lactancia

Uso con vendaje oclusivo o sobre daños patológicos de la piel como eczema, acné, diferentes dermatosis, heridas abiertas o infectadas.

Precauciones y Advertencias: Las preparaciones tópicas pueden causar irritación en el sitio de aplicación; el Ketoprofeno puede ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática, ulcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular o diátesis hemorrágica. Este no puede ser administrado en pacientes con impedimento severo o falla cardiaca.

No aplicar sobre los ojos y membranas mucosas, área genital y anal, debe ser evitado si se producen cambios a nivel tópico o erupciones. Los pacientes que se encuentren en tratamiento con Ketoprofeno no deben estar expuestos a la luz solar directa durante el tratamiento y después de dos semanas de haber terminado el tratamiento

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 2 o 3 días durante el día sobre la región dolorosa o inflamatoria

Vía de Administración: Tópica

Interacciones: Las interacciones se encuentran asociadas con los AINES, puede causar alteración y disminución en la excreción de Probenecid, como resultado este está exento de la unión a proteínas aumentando la concentración de Ketoprofeno a nivel plasmático.

Efectos Adversos: Después de la aplicación tópica puede causar dermatitis fotoalérgica y de contacto. Pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

**Composición:** Cada 100 g contiene 2.5 g de ketoprofeno

**Forma farmacéutica:** Espuma tópica en aerosol

**Indicaciones:** Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas o dolor muscular debido a exceso de actividad física o alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar y enfermedades articulares degenerativas.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad como respuesta al ketoprofeno o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo y salicilatos.

**Pacientes con ulcera Péptica**

**Uso simultaneo con otros agentes tópicos**

**Niños menores de 12 años de edad**

**Ultimo trimestre de embarazo y en periodo de lactancia**



**Uso con vendaje oclusivo o sobre daños patológicos de la piel como eczema, acné, diferentes dermatosis, heridas abiertas o infectadas.**

**Precauciones y Advertencias:** Las preparaciones tópicas pueden causar irritación en el sitio de aplicación; el Ketoprofeno puede ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular o diátesis hemorrágica. Este no puede ser administrado en pacientes con impedimento severo o falla cardíaca.

**No aplicar sobre los ojos y membranas mucosas, área genital y anal, debe ser evitado si se producen cambios a nivel tópico o erupciones. Los pacientes que se encuentren en tratamiento con Ketoprofeno no deben estar expuestos a la luz solar directa durante el tratamiento y después de dos semanas de haber terminado el tratamiento**

**Dosificación y Grupo Etario:** Aplicar 2 o 3 días durante el día sobre la región dolorosa o inflamatoria

**Vía de Administración:** Tópica

**Interacciones:** Las interacciones se encuentran asociadas con los AINES, puede causar alteración y disminución en la excreción de Probenecid, como resultado este está exento de la unión a proteínas aumentando la concentración de Ketoprofeno a nivel plasmático.

**Efectos Adversos:** Después de la aplicación tópica puede causar dermatitis fotoalérgica y de contacto. Pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

**Condición de Venta:** Venta Libre

**Norma Farmacológica:** 5.2.0.0.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.**

### **3.1.5.7. NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC**

**Expediente : 20102571**

Radicado : 2015159780 / 2016031897  
 Fecha : 11/03/2015  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

#### Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

|  |          |
|--|----------|
| Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)        | 2,5 mg   |
| Riboflavina (Vitamina B2)                | 2,5 mg   |
| Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3) | 35 mg    |
| Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)      | 10 mg    |
| Piridoxina Base (Vitamina B6)            | 1,5 mg   |
| Cianocobalamina (Vitamina B12)           | 7 mcg    |
| Vitamina A                               | 5.300 UI |
| Ácido Ascórbico (Vitamina C)             | 100 mg   |
| Zinc (como Bisglicinato de Zinc)         | 15 mg    |

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida  
 Reacciones adversas:

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C: El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de

grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interactúan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniacida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 2 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.

Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

### 3.1.5.8. NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC

Expediente : 20102571  
 Radicado : 2015159780  
 Fecha : 30/11/2015  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

|  |          |
|--|----------|
| Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)        | 2,5 mg   |
| Riboflavina (Vitamina B2)                | 2,5 mg   |
| Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3) | 35 mg    |
| Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)      | 10 mg    |
| Piridoxina Base (Vitamina B6)            | 1,5 mg   |
| Cianocobalamina (Vitamina B12)           | 7 mcg    |
| Vitamina A                               | 5.300 UI |
| Ácido Ascórbico (Vitamina C)             | 100 mg   |
| Zinc (como Bisglicinato de Zinc)         | 15 mg    |

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

**Precauciones y Advertencias:** Ninguna conocida

**Reacciones adversas:**

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

**Interacciones:**

**Vitamina C:** El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclina). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

**Zinc:** Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interactúan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de



ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniacida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 2 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.

Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

### 3.1.7. INLCUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.7.1. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150  
 Radicado : 2013084392  
 Fecha : 2013/07/30  
 Fecha CR : 2015/10/19

Interesado : Procaps S.A.

**Composición:**

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### A) MEDICAMENTOS DE SINTESIS

##### 3.1.9.1. FLIXOTIDE DISKUS 50 µg FLIXOTIDE DISKUS 250 µg

Expediente : 54936 / 54941

Radicado : 2015170794 / 2015170808

Fecha : 17/12/2015  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

- Cada 100 g de polvo para inhalar contiene 50 µg de propionato de fluticasona micronizado
- Cada 100 g de polvo para inhalar contiene 250 µg de propionato de fluticasona micronizado

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones. Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de fem por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticoesteroides inhalados u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

- Adultos:

Tratamiento profiláctico en:

- asma leve (valores de fem por encima del 80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad menor de 20%): pacientes que en más de una ocasión requieren medicación sintomática intermitente, con un broncodilatador, para el tratamiento de su asma.
- asma moderada (valores de fem del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): pacientes que con regularidad requieren medicación antiasmática, así como pacientes con asma inestable o empeorando que se encuentran bajo tratamiento con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad, o sólo con un broncodilatador.

- asma severa (valores de  $f_{em}$  por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): pacientes con asma severa crónica. Al introducir la terapia con alguna formulación de fliotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

- niños

Cualquier niño que requiera medicación para la prevención del asma, con inclusión de aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. El uso más frecuente de  $\beta_2$  agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con EPOC recibiendo fliotide 500 microgramos. Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de cushing, características cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación fliotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones electivas que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticoesteroides apropiado de acuerdo al estado clínico.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con flixotide no debe suspenderse de manera abrupta.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente flixotide inhaler, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.



## Embarazo y lactancia

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de propionato de fluticasona en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de propionato de fluticasona en el embarazo humano.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticoesteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada. Las pruebas de genotoxicidad no han demostrado potencial mutagénico alguno.

Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

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:

- Inserto versión GDS32/IPI10 del 30 de Marzo de 2015
- Información para prescribir versión GDS32/IPI10 del 30 de Marzo de 2015
- Modificación de Dosificación y Grupo Etario.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de información farmacológica relacionada con embarazo y lactancia
- Modificación de información farmacológica relacionada con estudios clínicos

Nueva dosificación y grupo etario:

## Dosis y Administración

Se debe concientizar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con Flixotide para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.

La formulación Flixotide para inhalación sólo debe administrarse por inhalación oral.



No se recomienda utilizar este dispositivo en niños menores de 4 años de edad

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Adversos

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ) con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: Candidiasis de boca y garganta.

Algunos pacientes presentan candidiasis de boca y garganta (estomatitis candidiásica). Para estos pacientes podría ser útil enjuagarse la boca con agua después de emplear su medicación. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica, administrada concomitantemente con Flixotide.

Común: Neumonía (en pacientes con EPOC).

Raros: Candidiasis esofágica

Trastornos del sistema inmunitario:

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:  
No comunes: Reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Muy raros: Angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambos) y reacciones anafilácticas.

Trastornos endocrinos

Los posibles efectos sistémicos incluyen:

Muy raros: Síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raro: Hiperglucemia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Ronquera.

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Contusiones

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos acerca del efecto en la fertilidad humana. Estudios con animales indican que no hay efectos de propionato de fluticasona en la fertilidad de machos o hembras.

Embarazo

Hay datos limitados en mujeres embarazadas. La administración de FLIXOTIDE durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

En los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo no se encontró un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCMs) después de la exposición a propionato de fluticasona en comparación con otros cortico-esteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticoesteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada.

Lactancia

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

La administración durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el recién nacido.

## Estudios clínicos

### EPOC

Se observa una reducción significativa en los síntomas de la EPOC, así como una mejoría en la función pulmonar, independientemente de la edad, sexo, función pulmonar basal, historial de tabaquismo o estado atópico del paciente. Estos efectos benéficos pueden mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.

### Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre a propionato de fluticasona inhalada (FP) sola y la combinación salmeterol-FP relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o la combinación de salmeterol-FP de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de la exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus la combinación salmeterol-FP. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos)

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

- **Inserto versión GDS32/IPI10 del 30 de Marzo de 2015**
- **Información para prescribir versión GDS32/IPI10 del 30 de Marzo de 2015**
- **Modificación de Dosificación y Grupo Etario.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**



- **Modificación de información farmacológica relacionada con embarazo y lactancia**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con estudios clínicos**

**Los cuales en adelante figurarán:**

**Dosificación y grupo etario:**

**Dosis y Administración**

**Se debe concientizar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con Flixotide para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.**

**La formulación Flixotide para inhalación sólo debe administrarse por inhalación oral.**

**ASMA**

**El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.**

**Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.**

- **Adultos y niños mayores de 16 años de edad**  
**100 a 1000 microgramos dos veces al día.**

**Los pacientes deben recibir una dosis inicial de Flixotide para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:**

- |                       |   |   |
|-----------------------|---|---|
| <b>Asma leve:</b>     | - | <b>100 a 250 microgramos dos veces al día.</b>  |
| <b>Asma moderada:</b> | - | <b>250 a 500 microgramos dos veces al día.</b>  |
| <b>Asma severa:</b>   | - | <b>500 a 1000 microgramos dos veces al día.</b> |

**Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.**

En forma alternativa, la dosis inicial de Flixotide puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

- Niños de 4 años de edad y mayores

50 a 200 microgramos dos veces al día.

El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Los niños deben recibir una dosis inicial de Flixotide para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

- Niños menores de 4 años de edad

No se recomienda utilizar este dispositivo en niños menores de 4 años de edad

Reacciones adversas:

Efectos Adversos

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ) con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: Candidiasis de boca y garganta.

Algunos pacientes presentan candidiasis de boca y garganta (estomatitis candidiásica). Para estos pacientes podría ser útil enjuagarse la boca con agua

después de emplear su medicación. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica, administrada concomitantemente con Flixotide.

**Común:** Neumonía (en pacientes con EPOC).

**Raros:** Candidiasis esofágica

#### Trastornos del sistema inmunitario:

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

**No comunes:** Reacciones de hipersensibilidad cutánea.

**Muy raros:** Angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambos) y reacciones anafilácticas.

#### Trastornos endocrinos

Los posibles efectos sistémicos incluyen:

**Muy raros:** Síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma.

#### Trastornos metabólicos y nutricionales

**Muy raro:** Hiperglucemia

#### Trastornos psiquiátricos

**Muy raros:** Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Común:** Ronquera.

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

**Muy raro:** Broncoespasmo paradójico.

#### Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

**Común:** Contusiones

#### Embarazo y Lactancia:

#### Fertilidad

No hay datos acerca del efecto en la fertilidad humana. Estudios con animales indican que no hay efectos de propionato de fluticasona en la fertilidad de machos o hembras.

### Embarazo

Hay datos limitados en mujeres embarazadas. La administración de FLIXOTIDE durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

En los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo no se encontró un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCMs) después de la exposición a propionato de fluticasona en comparación con otros corticosteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticosteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada.

### Lactancia

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

La administración durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el recién nacido.

### Estudios clínicos:

#### EPOC

Se observa una reducción significativa en los síntomas de la EPOC, así como una mejoría en la función pulmonar, independientemente de la edad, sexo, función pulmonar basal, historial de tabaquismo o estado atópico del paciente. Estos efectos benéficos pueden mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.

### Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre a propionato de fluticasona inhalada (FP) sola y la combinación salmeterol-FP relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o la combinación de salmeterol-FP de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de la exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus la combinación salmeterol-FP. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos)

### 3.1.9.2. COVERSYL® 4 mg

Expediente : 41239  
 Radicado : 2016013645  
 Fecha : 05/02/2016  
 Interesado : Mutter & Asociados S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de perindopril tert-butilamina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria estable, reducción del riesgo de eventos cardiacos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes o a cualquier otro IECA, antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con ieca, angioedema hereditario o idiopático, segundo y tercer trimestres del



embarazo, USO concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- enfermedad coronaria estable:

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

- hipotensión:

Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9mg/ml (0.9%). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Coversyl® 4 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender coversyl® 4 mg.

- estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:

Como ocurre con otros ieca, coversyl® 4 mg debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

#### Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos casos.

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobretodo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con coversyl® 4 mg.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar coversyl® 4 mg junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, coversyl® 4 mg, o ambos.

#### - hemodiálisis:

Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

#### - trasplante de riñón:

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de coversyl® 4 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

#### - hipersensibilidad y angioedema:

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido coversyl® 4 mg. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas

circunstancias, hay que retirar de inmediato coversyl® 4 mg y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas.

Cuando la tumefacción se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con ieca presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAS. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa c-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo tac abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAS que presenten dolor abdominal.

- reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

- reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. Ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

- insuficiencia hepática:

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o

elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente.

- neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirlos para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. Dolor de garganta, fiebre).

- raza:

Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

- tos:

Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

- cirugía y anestesia:

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, coversyl® 4 mg puede bloquear la formación de angiotensina ii debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

- hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. Espironolactona, eplerenona, triamtereno, o



amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. Heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

- pacientes diabéticos:

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay que vigilar de cerca el control glucémico de los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina.

- litio:

No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril

- fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio:

En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio

- bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema. Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina ii (ara ii) o aliskiren.

La combinación con aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

- embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

- excipientes:



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

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

- Resumen de las características del producto versión 02.2015
- Modificación de Contraindicaciones y advertencias.
- Modificación del grupo etario
- Modificación de información farmacológica relacionada con eficacia clínica y seguridad
- Modificación de interacciones

Modificación del grupo etario en el sentido de incluir:

Población pediátrica:

Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles son descritos en las propiedades farmacodinámicas pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes o a cualquier otro IECA
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Uso concomitante con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Modificación de Advertencias y Precauciones especiales de empleo en el sentido de incluir:

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existen pruebas que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas del

receptor de la angiotensina II o aliskinero aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno.

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera como absolutamente esencial, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Modificación de información farmacológica relacionada con eficacia clínica y seguridad en el sentido de incluir:

#### Uso pediátrico:

Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.

En un ensayo clínico no comparativo abierto en 62 niños con hipertensión de 2 a 15 años con una tasa de filtrado glomerular  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , los pacientes recibieron perindopril a una dosis media de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo con el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.

59 pacientes terminaron el periodo de tres meses y 36 pacientes terminaron el periodo de extensión del estudio, o sea que fueron seguidos por lo menos durante 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).

La presión arterial sistólica y diastólica permaneció estable entre la inclusión y la última evaluación en los pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes sin tratamiento previo.

Más del 75% de los niños tenían una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del 95º percentil en su última evaluación.

La seguridad coincidió con el perfil de seguridad conocido del perindopril.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus de tipo 2 con evidencia de lesiones de un órgano blanco. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no demostraron ningún efecto benéfico significativo sobre los resultados

renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación a la monoterapia.

Estos resultados también son pertinentes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II por tanto no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética. El estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonistas del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas enfermedades. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los accidentes vasculares cerebrales fueron más frecuentes en el grupo aliskireno que en el grupo placebo y los acontecimientos adversos y reacciones adversas graves como la hiperpotasemia, hipotensión en insuficiencia renal, fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

Modificación de interacciones en el sentido de incluir:

Datos procedentes de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas, como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) en comparación al uso de un agente con acción sobre el SRAA solo.

**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:

- **Resumen de las características del producto versión 02.2015**
- **Modificación de Contraindicaciones y advertencias.**
- **Modificación del grupo etario**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con eficacia clínica y seguridad**
- **Modificación de interacciones**

### **Modificación del grupo etario en el sentido de incluir:**

#### **Población pediátrica:**

Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles son descritos en las propiedades farmacodinámicas pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

**Modificación de las Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones especiales de empleo las cuales en adelante figurarán:**

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes o a cualquier otro IECA
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Uso concomitante con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

#### **Advertencias y Precauciones especiales de empleo:**

##### **- Enfermedad coronaria estable:**

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

##### **- Hipotensión:**

Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardiaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio



del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9mg/ml (0.9%). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Coversyl® 4 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender coversyl® 4 mg.

**- Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:**

Como ocurre con otros IECA, Coversyl® 4 mg debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

**-Insuficiencia renal:**

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos casos.

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobretodo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar



la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con coversyl® 4 mg.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar coversyl® 4 mg junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, coversyl® 4 mg, o ambos.

**- Hemodiálisis:**

Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

**- Trasplante de riñón:**

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de Coversyl® 4 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

**- Hipersensibilidad y angioedema:**

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido coversyl® 4 mg. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato coversyl® 4 mg y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAS. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de

esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAS que presenten dolor abdominal.

**- Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL):**

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

**- Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:**

Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. Ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

**- Insuficiencia hepática:**

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente.

**- Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:**

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. Dolor de garganta, fiebre).

**- Raza:**

Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

**- Tos:**

Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

**- Cirugía y anestesia:**

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, Coversyl® 4 mg puede bloquear la formación de angiotensina ii debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

**- Hiperpotasemia:**

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. Espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. Heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

**- Pacientes diabéticos:**

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay que vigilar de cerca el control glucémico de los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina.

**- Litio:**

**No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril**

- **Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio:**

En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio.

- **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

Existen pruebas que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskinero aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno.

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera como absolutamente esencial, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

- **Embarazo:**

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

- **Excipientes:**

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

**Modificación de información farmacológica relacionada con eficacia clínica y seguridad en el sentido de incluir:**

**Uso pediátrico:**

Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.



En un ensayo clínico no comparativo abierto en 62 niños con hipertensión de 2 a 15 años con una tasa de filtrado glomerular  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , los pacientes recibieron perindopril a una dosis media de  $0,07 \text{ mg/kg}$ . La dosis fue individualizada de acuerdo con el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de  $0,135 \text{ mg/kg/día}$ .

59 pacientes terminaron el periodo de tres meses y 36 pacientes terminaron el periodo de extensión del estudio, o sea que fueron seguidos por lo menos durante 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).

La presión arterial sistólica y diastólica permaneció estable entre la inclusión y la última evaluación en los pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes sin tratamiento previo.

Más del 75% de los niños tenían una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del 95º percentil en su última evaluación.

La seguridad coincidió con el perfil de seguridad conocido del perindopril.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus de tipo 2 con evidencia de lesiones de un órgano blanco. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no demostraron ningún efecto benéfico significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación a la monoterapia.

Estos resultados también son pertinentes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II por tanto no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonistas del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas enfermedades. El



estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los accidentes vasculares cerebrales fueron más frecuentes en el grupo aliskireno que en el grupo placebo y los acontecimientos adversos y reacciones adversas graves como la hiperpotasemia, hipotensión en insuficiencia renal, fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

**Modificación de interacciones en el sentido de incluir:**

Datos procedentes de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas, como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) en comparación al uso de un agente con acción sobre el SRAA solo.

### 3.1.9.3. ACETAMINOFÉN 500 mg TABLETAS

Expediente : 20065478  
 Radicado : 2016013674  
 Fecha : 05/02/2016  
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 500mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén. Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Interacciones: asegúrese de consultar al médico antes de consumir el medicamento, si está consumiendo warfarina u otros medicamentos anticoagulantes.

Reacciones adversas: suspenda el uso del producto y consulte al médico si: experimenta reacciones alérgicas como rash o picazón en la piel, algunas veces con

inconvenientes en la respiración o hinchazón en los labios, lengua, garganta o cara. Se presenta un salpullido en la piel, descamación, o úlceras en la boca. Previamente ha experimentado problemas respiratorios con el ácido acetil-salicílico o antiinflamatorios no esteroideos y experimenta y experimenta una reacción similar con este producto. Experimenta hematomas sin justificación o sangrado. Estas reacciones son raras.

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
- Información para prescribir versión CCSI V1.0-LRC-05-Noviembre-2015 Fecha de la revisión 3 de Febrero de 2016.

Nueva dosificación:

Posología: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar una tableta por toma cada 4-6 horas, según necesidad, hasta un máximo de 6 tabletas al día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte al médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón. Consulte a su médico si los síntomas no mejoran. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.

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

- Información para prescribir versión CCSI V1.0-LRC-05-Noviembre-2015 Fecha de la revisión 3 de Febrero de 2016.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Precauciones y advertencias

Las cuales en adelante figurarán:

### Dosificación:

**Posología: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar una tableta por toma cada 4-6 horas, según necesidad, hasta un máximo de 6 tabletas al día.**

### Precauciones y advertencias:

**Consulte al médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón. Consulte a su médico si los síntomas no mejoran. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.**

#### 3.1.9.4. OXYCONTIN® ORF 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION CONTROLADA

Expediente : 225160/225161/225162/20068227/20080557/20080559/20080562  
 Radicado : 2015173350  
 Fecha : 2015/12/18  
 Interesado : Mundipharma Laboratories GMBH

Composición: Clorhidrato de oxicodona  
 Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico narcótico.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, o en cualquier situación en la que los opiáceos estén contraindicados. Esto incluye a pacientes con significativa depresión respiratoria y pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa. Y otras afecciones respiratorias de tipo obstructivo o restrictivo. Está contraindicado en cualquier paciente que tiene o presenta la sospecha de tener íleo paralítico. Embarazo y lactancia.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Modificación de dosificación
2. Modificación de grupo etario
3. Información para prescribir versión 1.0 Diciembre 18 de 2015

Lo anterior de acuerdo con la solicitud allegada por el interesado mediante escrito radicado 2015173350 del 18 de Diciembre de 2015. Por favor extender el concepto para los expedientes 225161; 225162; 20068227; 20080557; 20080559; 20080562.

**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:

- Información para prescribir versión 1.0 Diciembre 18 de 2015
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo etario

Los cuales en adelante figurarán:

**Dosificación:**

**Dosis y administración:**

**Dosificación Inicial**

Inicie el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, teniendo en cuenta la experiencia anterior del paciente en el tratamiento analgésico. Monitoree a los pacientes estrechamente en cuanto a depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas al iniciar la terapia con OxyContin ORF®

Considere los siguientes factores cuando seleccione una dosis inicial de OxyContin ORF®:

- Dosis diaria total, potencia, y cualquier opioide anterior que el paciente haya estado tomando anteriormente;
- Confiabilidad del estimado relativo de potencia utilizado para calcular la dosis equivalente de oxiconona necesaria (Nota: los estimados de potencia pueden variar con la vía de administración);
- Grado de experiencia y tolerancia del paciente a los opioides;
- Condición general y estado medico del paciente;
- Medicamentos concomitantes;
- Clase y severidad de dolor del paciente.

### Uso de OxyContin ORF® como Primer Analgésico Opiode:

Inicie la terapia con 10 mg cada 12 horas.

### Uso de OxyContin ORF® en pacientes que no son tolerantes a los opioides:

El uso de *OxyContin ORF®* en pacientes pediátricos sólo se ha estudiado en pacientes pediátricos que son tolerantes a los opioides. En un estudio clínico pediátrico, la tolerancia opioide se definió como el tratamiento con analgésicos opioides durante al menos cinco días consecutivos con una dosis de opioides diaria de al menos 20 mg de oxicodona por vía oral, o su equivalente, durante las 48 horas inmediatamente anteriores al inicio de la terapia con *OxyContin ORF®*.

### Conversión de otras Formulaciones Orales de Oxicodona a OxyContin ORF®:

Los pacientes que reciben otras formulaciones orales de oxicodona pueden pasarse a OxyContin ORF® administrando la mitad de la dosis diaria total oral de oxicodona del paciente como OxyContin ORF® cada 12 horas.

### Conversión de otros Opioides a OxyContin ORF®:

Aunque hay tablas útiles de equivalentes orales y parenterales, existe variación sustancial entre pacientes en cuanto a la potencia relativa de diferentes medicamentos y formulaciones opioides. No existen recomendaciones específicas debido a la falta de evidencia sistemática de estos tipos de sustituciones de analgésicos. Como tal, es más seguro subestimar el requerimiento total de oxicodona oral 24 horas de un paciente y suministrar medicamentos de rescate (por ejemplo, opioides de liberación inmediata) que sobrestimar y precipitar una reacción adversa. En general, comience con la mitad del requerimiento estimado diario de oxicodona como el estimado inicial de OxyContin ORF®, luego divida en dos dosis tomadas cada 12 horas y maneje la analgesia inadecuada mediante suplementación de Oxicodona de liberación inmediata, idealmente oxicodona de liberación inmediata.

Existen datos publicados de potencia relativa y pueden consultarse en la guías de práctica clínica como las publicadas por autoridades en el campo de la medicina del dolor, pero estas proporciones son aproximaciones. Considere comunicarse con las sociedades profesionales médicas o farmacéuticas específicas para más información sobre cómo convertir con seguridad a los pacientes de un opioide a otro.

### Conversión de Fentanilo Transdérmico a OxyContin ORF®:



Dieciocho horas después de remover el parche transdérmico de fentanilo, se puede iniciar el tratamiento con OxyContin ORF®. Aunque no ha existido una evaluación sistemática de esta conversión, una dosis conservadora de Oxycodona, aproximadamente 10 mg cada 12 horas de OxyContin ORF®, debe ser inicialmente sustituida por cada parche transdérmico de fentanilo de 25mcg/hora. Siga estrechamente al paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico por OxyContin ORF®, ya que existe poca experiencia documentada con esta conversión.

#### Dosificación en pediatría:

En un estudio clínico pediátrico con *OxyContin ORF®*, pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad recibieron dosis diarias totales que van desde 20 mg a 140 mg. Los pacientes pediátricos que requieren menos de una dosis diaria total de 20 mg no son apropiadas para el tratamiento con *OxyContin ORF®*

#### Titulación y Mantenimiento de Terapia:

Individualmente titule OxyContin ORF® en una dosis que suministre analgesia adecuada y que minimice las reacciones adversas. Continuamente revalúe a los pacientes que reciben OxyContin ORF® para evaluar el mantenimiento de control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas. Durante la terapia crónica, especialmente para dolor no relacionado con cáncer (o dolor asociado con otra enfermedad terminal) periódicamente vuelva a evaluar la necesidad continua de uso de analgésicos opioides.

Si el nivel de dolor aumenta, trate de identificar la causa del aumento del dolor, ajustando al mismo tiempo la dosis de OxyContin ORF® para disminuir el nivel de dolor. Como las concentraciones plasmáticas de estado estable son aproximadas en 1 día, se pueden hacer ajustes de la dosis de OxyContin ORF® cada 1 a 2 días. Los pacientes que experimentan progreso del dolor pueden requerir ajuste de la dosis o medicamento de rescate con una dosis adecuada de un opioide de liberación inmediata y medicamento no opioide.

Si se observan signos de reacciones adversas excesivas relacionadas con el opioide, se puede reducir la siguiente dosis. Ajuste la dosis para obtener un equilibrio apropiado entre el manejo del dolor y las reacciones adversas relacionadas con el opioide.

No existen estudios clínicos bien controlados que evalúen la seguridad y eficacia con dosis más frecuente que la dosis cada 12 horas. Como una guía, la dosis total diaria de oxycodona usualmente se puede aumentar en 25% a 50% de la dosis

actual, cada vez que clínicamente se indica un aumento. Para los pacientes pediátricos ver Farmacología Clínica.

#### **Pacientes con Disfunción Hepática:**

Para pacientes con disfunción hepática, comience la dosificación de los pacientes de 1/3 a 1/2 de la dosis inicial usual seguida por titulación cuidadosa de la dosis.

#### **Suspensión de OxyContin ORF®:**

Cuando el paciente ya no requiere terapia con tabletas de OxyContin ORF®, utilice una titulación de reducción gradual de la dosis para prevenir signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. No suspenda de manera abrupta OxyContin ORF®.

#### **Administración de OxyContin ORF®:**

Indique a sus pacientes que ingieran las tabletas de OxyContin ORF® enteras. Las tabletas no se deben triturar, disolver o masticar debido al riesgo de liberación y absorción rápida de una dosis potencialmente fatal de oxicodona.

De instrucciones a los pacientes para que tomen una tableta de OxyContin ORF® cada vez y con suficiente agua para garantizar la deglución completa inmediatamente después de colocarse la tableta en la boca.

#### **Grupo etario en el sentido de incluir:**

#### **Uso pediátrico:**

La seguridad y eficacia de OxyContin ORF® en pacientes pediátricos de 6 a 16 años se evaluó en 155 pacientes empezando dosis diarias totales de 20 mg a 100 mg. La seguridad y eficacia de OxyContin ORF® no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

### **3.1.9.5. BUSCAPINA FEM**

Expediente : 20090000  
 Radicado : 2015024762  
 Fecha : 2015/03/03  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Hioscina N-Butilbromuro 20 mg + Ibruprofeno 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico y antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa. Primer y tercer trimestre de embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30ml/min), insuficiencia hepática moderada, se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo parálitico, estenosis pilórica y miastenia gravis, úlcera péptica activa, insuficiencia renal y hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia, síndrome de Gilbert.

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 sobre la posología indicada en los artes del producto de la referencia, puesto que esta por ser una combinación de activos no se encuentra en el Martindale ni en el Micromedex. Y no existe acta de Comisión Revisora que la recomiende, ya sea para este producto o para productos similares aprobados con la misma combinación de activos.

La posología solicitada para el producto es:

"Adultos y niños mayores de 12 años 1 comprimido recubierto 3 o 4 veces al día."

**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:

**Dosificación:** "Adultos y niños mayores de 12 años 1 comprimido recubierto 3 veces al día."

**3.1.9.6. NICORETTE MENTA HELADA 2 mg  
NICORETTE MENTA HELADA 4 mg**

Expediente : 20043435 / 20043436  
Radicado : 2016017383 / 2016017385  
Fecha : 12/02/2016

Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta masticable contiene 2mg de Nicotina

Cada tableta masticable contiene 4mg de Nicotina

Forma farmacéutica: Tableta masticable.

Indicaciones: Coadyuvante en el alivio de los síntomas de abstinencia asociados con la suspensión del uso del cigarrillo.

Contraindicaciones: Infarto del miocardio reciente, enfermedad coronaria, arritmias serias, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes hipertensos o con úlcera péptica.

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

Modificación de dosificación.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Inserto versión allegado mediante Radicados No. 2016017383 y 2016017385.

Nueva dosificación:

Dosis recomendada: Adminístrese una goma masticable cuando sienta la necesidad de fumar. No debe excederse de 24 gomas masticables al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y Advertencias: Menores de 18 años usar bajo prescripción médica. Si los síntomas persisten o presenta algún efecto indeseable y ante cualquier duda, consulte a su médico y /o farmacéutico. No utilizar después de la fecha de vencimiento. No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Para mayor información ver inserto.

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

- **Inserto allegado mediante para el producto de la referencia.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**

**Los cuales en adelante figurarán:**

**Dosificación:**

**Dosis recomendada: Adminístrese una goma masticable cuando sienta la necesidad de fumar. No debe excederse de 24 gomas masticables al día.**

**Contraindicaciones, Precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.**

**Precauciones y Advertencias: Menores de 18 años usar bajo prescripción médica. Si los síntomas persisten o presenta algún efecto indeseable y ante cualquier duda, consulte a su médico y /o farmacéutico. No utilizar después de la fecha de vencimiento. No se recomienda el uso usar durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Para mayor información ver inserto.**

**3.1.9.7. EMULSIÓN DE SCOTT SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA**

Expediente : 20003504  
Radicado : 2015171097  
Fecha : 17/12/2015  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

**Composición:**

Cada 100 mL de emulsión contiene: aceite de hígado de bacalao USP, vitamina A palmitato/vitamina D, que aportan vitamina A 26625,0 UI, Vitamina D 2662,5 UI.

Forma farmacéutica: Emulsión oral

Indicaciones: Deficiencias de vitaminas A Y D.

Contraindicaciones: No use si usted es alérgico al aceite de hígado de bacalao u otro ingrediente del producto.

**Precauciones y advertencias:**

No exceder la dosis recomendada. En caso de que se presente esta situación, consulte a su médico.

No use si usted tiene alergia al pescado

Consulte al médico antes del uso del producto si tiene problemas de hígado o riñón



Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

- Modificación de Grupo etario.
- Información para prescribir versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0
- Información para el consumidor (textos para incluir los empaques o para generar inserto) versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0.

Nuevo grupo etario:

Niños de 4 años en adelante, Adultos

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

## B) MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

### 3.1.9.8. LUCENTIS 10 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19977793  
 Radicado : 2016015717  
 Fecha : 10/02/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (Nvc) secundaria a miopía patológica (MP). Figurando en adelante, indicaciones: \* la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular (<humedad>). \* La pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD). \* Manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico. \* La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes. Pacientes con infección periocular u ocular activas o sospechosas. Pacientes con inflamación intraocular activa.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Información farmacológica relacionada con embarazo, lactancia y fecundidad
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0766-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0766-s

Nueva dosificación:

Modo 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 centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevo grupo etario:

### Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el deterioro visual debido a EMD o a edema macular secundario a OVR, y el deterioro visual debido a NVC secundaria a MP. El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la afección.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la afección, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluoresceíngrafía).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la afección o un deterioro de la visión. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la afección, se acortará debidamente.

En el tratamiento del deterioro visual debido a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

### Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

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.

### Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

#### Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de 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 (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA/FARMACODINÁMICA, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) 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.

#### 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.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

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

- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0766-s
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0766-s
- Declaración sucinta



- **Modificación de Dosificación respecto a modo de administración.**
- **Modificación de Grupo etario.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Reacciones adversas respecto a DMAE neovascular.**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Información farmacológica relacionada con mujeres con posibilidad de embarazo**

Las cuales en adelante figurarán:

**Dosificación:**

**Modo 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 periorcular, 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 centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

**Grupo etario:**

**Población destinataria general**

**Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el deterioro visual debido a EMD o a edema macular secundario a OVR, y el deterioro visual debido a NVC secundaria a MP:**

**El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la afección.**

**Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la afección, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.**

**El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluoresceingráfica).**

**Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la afección o un deterioro de la visión. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la afección, se acortará debidamente.**

**En el tratamiento del deterioro visual debido a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.**

**Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR:**

**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.**

**Precauciones y advertencias:**

**Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea:**

**Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmítis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse**

a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

#### Episodios tromboembólicos arteriales:

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de 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 (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA/FARMACODINÁMICA, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) 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.

**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.

**Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas:**

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. NIDOLON® GEL

Expediente : 20019385  
 Radicado : 2016016002  
 Fecha : 11/02/2016  
 Interesado : Eurodrug Laboratories B.V.  
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 2g de Nimesulida Micronizado.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones de origen reumático

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación del Test de Penetrabilidad Dérmica (AINE), para el producto de la referencia.



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

### 3.2.2. LEFLUVITAE 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20095574  
 Radicado : 2016020365  
 Fecha : 19/02/2016  
 Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Kocak Farma, Organize sanayi Bolgesi Faith cad

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 20mg de Leflunomida.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante). Lactancia y menores de 18 años. Enfermedad hepática, hepatitis b/c 0 positiva e infecciones graves activas.

Advertencias: Aumento en el riesgo de malignidad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos para la solicitud de registro, 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. RASAGILINA 1 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20105830  
 Radicado : 2016020336  
 Fecha : 19/02/2016  
 Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.  
 Fabricante : J. Uriach y compañía S. A

Composición: Cada comprimido contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Rasagilina está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias: Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos. Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso. Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes. No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia

hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios clínicos, para solicitud 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. METFORMIA HCL 850mg TABLETAS

Expediente : 20097595  
 Radicado : 2015109694 / 2016020552  
 Fecha : 19/02/2016  
 Interesado : Coaspharma S.A.S.  
 Fabricante : Coaspharma S.A.S

Composición: Metformina Hcl 850mg/Tab

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihiper glucemiante Oral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular. Anorexia, náuseas y diarrea. Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000411, emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

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

### 3.2.5. GLUCOPHAGE® XR TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19941292  
 Radicado : 2015129003  
 Fecha : 2015/09/30  
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Metformina clorhidrato 500,00000 mg tableta de liberación prolongada  
 Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes Mellitus tipo II en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. El Glucophage XR puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes. Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.

- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock o cirugía mayor electiva.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica. La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero sería (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento), que puede ocurrir debido a la acumulación de la metformina. Existen casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, principalmente en pacientes diabéticos con falla renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida, evaluando también otros factores de riesgo asociados tales como diabetes escasamente controlada, cetosis, ayuno prolongado, excesiva ingesta de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con la hipoxia.

Diagnóstico: el riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el evento de signos no específicos, tales como calambres musculares, con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa.



- A la acidosis láctica le sigue la disnea acidótica, la hipotermia y el coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son el reducido pH en sangre, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l, un incrementado intervalo del anión y una incrementada relación lactato / piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe discontinuarse la metformina y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.
- Función renal: Ya que la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que la depuración de la creatinina y/o los niveles de creatinina en suero sean determinados antes de comenzar el tratamiento y posteriormente, de forma regular. Al menos anualmente en pacientes con función renal normal. Al menos 2 - 4 veces al año en pacientes con depuración de la creatinina al límite más bajo del normal.
- En individuos ancianos: La reducida función renal en individuos ancianos es frecuente y asintomática.
- Precaución especial: Debe ejercerse en situaciones donde la función renal puede verse perjudicada, por ejemplo, al comenzar la terapia antihipertensiva o la terapia diurética y al comenzar la terapia con algún agente anti-inflamatorio no esteroide (aíne). Administración de materiales de contraste yodados: la administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a la falla renal. Esto puede inducir una acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por consiguiente, dependiendo de la función renal, debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de la prueba o desde el momento de la prueba y no puede ser restablecida sino 48 horas más tarde y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.
- Cirugía: Debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de una cirugía mayor electiva. La terapia no debe restablecerse antes de 48 horas posteriores a la cirugía y solo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.
- Otras precauciones. Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes en sobrepeso deben continuar una dieta restringida en energía. Deben realizarse regularmente pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes. La metformina sola no produce hipoglucemia, pero debe tenerse precaución si se usa en combinación con insulina o con otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilúreas o meglitinidas). La cubierta de las tabletas puede estar presente en las heces. Se recomienda advertir a los pacientes que esta situación es normal.



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 los resultados relacionados con los perfiles de disolución obtenidos con 3 lotes elaborados con el equipo propuesto en comparación con 3 lotes elaborados con el equipo actual (folios 152-156 y 178-182) y acerca del argumento presentado por el interesado de no allegar un estudio de bioequivalencia (folios 147 y 148).

**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. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375  
 Radicado : 2015166218  
 Fecha : 11/12/2015  
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S  
 Fabricante : Lab Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno citrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: El Tamoxifeno citrato es un antiestrógeno utilizado en el tratamiento paliativo de cáncer de mama avanzado, y como un coadyudante terapéutico después de una mastectomía. También es utilizado en el tratamiento de infertilidad ovulatoria ya que también puede actuar a nivel de hipófisis-hipotálamo, incrementando la secreción de gonadotropinas.

Contraindicaciones: Al igual que con otros estrógenos, existen evidencias de un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos, incluyendo una trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) durante el tratamiento con tamoxifen. Si además se utilizan otros fármacos quimioterápicos, el riesgo puede aumentar. Por lo tanto, el tamoxifen está contraindicado en mujeres que requieran un tratamiento anticoagulante a base de warfarina o en mujeres con historia de trombosis o embolia pulmonar.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia para Tamoxifeno Tabletas 20 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Demostrar que no se han producido cambios en el proceso de fabricación que afecten la absorción del fármaco, desde la realización del estudio hasta la fecha. (Estudio realizado en 1999)**
- **Aclarar por qué se inició el estudio con 19 voluntarios y luego se adicionaron 11 más. Indique si no realizó la toma de muestras para todos los voluntarios a todos los tiempos establecidos y cuál es la justificación para esto. Lo anterior de acuerdo con lo declarado en el folio 11 de la documentación allegada.**
- **Allegar el respectivo certificado de análisis de producto terminado para el producto de referencia que incluya los resultados de la prueba de potencia para el producto en estudio y para el de la referencia.**
- **Adjuntar los resultados correspondientes a AUC de 0 a t porque solo aparece reportado AUC de 0 a infinito.**
- **Indicar cómo se calculó el tamaño de muestra.**
- **Allegar los resultados para las pruebas de arrastre y selectividad.**

### 3.2.7. TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972  
 Radicado : 2015157089  
 Fecha : 25/11/2015  
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11**

### 3.2.8. TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116  
 Radicado : 2015157849  
 Fecha : 26/11/2015  
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.**

### 3.2.9. TIROXIN 100 mcg TABLETAS

Expediente : 42722  
 Radicado : 2015170504  
 Fecha : 17/12/2015  
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

### 3.2.10. PENTOFILINA 400 mg

Expediente : 19952616  
 Radicado : 2015100334 / 2015172535  
 Fecha : 18/12/2015  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A  
 Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Pentoxifilina 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta Cubierta de Liberación Prolongada

Indicaciones: Vasodilatador Periférico.

Contraindicaciones: Infarto agudo de miocardio, hemorragia severa, embarazo, hipersensibilidad al medicamento, úsese con precaución en pacientes hipotensos o que estén recibiendo agentes antihipertensivos en enfermedad coronaria severa, y pacientes diabéticos, en la promoción médica debe advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015012923, emitido mediante Acta No. 21 de 2015 numeral 3.2.3, en el sentido de allegar carta del director médico en el que informa que el estudio de bioequivalencia se encuentra en proceso, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no dio respuesta satisfactoria a lo requerido mediante concepto emitido en Acta No. 21 de 2015, numeral 3.2.3.**

### 3.2.11. CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969  
Radicado : 2016005218  
Fecha : 20/01/2016  
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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia in vivo de Carbamazepina 200 mg tabletas liberación inmediata.



**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. LAMETEC

Expediente : 19963317 / 19963314 / 19963311 / 19963306  
 Radicado : 2016004700  
 Fecha : 20/01/2016  
 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia 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.

### 3.2.13. ANASTRAZOL

Expediente : 20104700  
 Radicado : 2016006641  
 Fecha : 25/01/2016  
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.  
 Fabricante : Haupt pharma Muster GmbH

Composición: Cada tableta contiene 1mg de anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia de Arimidex en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

Contraindicaciones: En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, • en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto), • en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, • en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes. Los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último. Advertencia: no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de paciente.

Advertencias: No tomar anastrozol 1 mg: o si es alérgico (hipersensible) a anastrozol o a cualquiera de los demás ingredientes o con sangrados menstruales (usualmente esto aplica a mujeres con menos de 50 años) o durante el embarazo o en el periodo de lactancia o si usted está tomando otros medicamentos como los estrógenos o el tamoxifenotome. Precauciones especiales con anastrozol 1 mg: o si existen dudas sobre el estado hormonal o la menopausia debe ser confirmada por medio de pruebas de hormonas apropiadas. Si usted sufre de :o deterioro renal severo (depuración de creatinina < 20 ml/min)o deterioro hepático moderado a severo o sufre de osteoporosis o tiene riesgo de desarrollar osteoporosis. Se debe realizar pruebas de densidad ósea al iniciar el tratamiento y subsiguientemente con intervalos regulares. El tratamiento o el tratamiento preventivo de la osteoporosis deben ser iniciados de la manera apropiada y deben ser cuidadosamente monitoreados por su médico. El hecho de que anastrozol 1 mg disminuye los niveles de estrógenos puede conllevar a una reducción en la

densidad ósea. No se dispone hasta la fecha de datos adecuados sobre el efecto de los bisfosfonatos (medicamentos usados para reducir la densidad ósea) en la reducción de la densidad ósea causada por el anastrozol. Tampoco hay datos adecuados disponibles sobre un potencial benéfico del tratamiento preventivo con bisfosfonatos o usted no debe tomar anastrozol 1 mg si es una mujer embarazada o si está amamantando. O asesórese con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación del estudio clínico 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. QUTIPIN® 25  
QUTIPIN® 100  
QUTIPIN® 200  
QUTIPIN® 300**

Expediente : 20020412 / 20020414 / 20020354 / 20020356  
Radicado : 2015120081 / 2016006443  
Fecha : 22/01/2016  
Interesado : Quimica Fina S.A.  
Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Quetiapina fumarato (28,78mg), equivalente a quetiapina 28,78 g/Tab

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para el tratamiento de esquizofrenia trastorno bipolar

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000146, emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.3, en trámite de aprobación de estudios farmacocinéticos para los productos 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.

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS

##### 3.3.1. VIEKIRA PAK

Expediente : 20088150  
Radicado : 2016014443  
Fecha : 09/02/2016  
Interesado : AbbVie SAS

Composición: Cada tableta contiene 12.5mg de Ombitasvir + 75mg de Paritaprevir + 50mg de Ritonavir + 250mg de Dasabuvir

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Viekira pak con o sin ribavirina está indicado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) genotipo 1, incluyendo aquellos con cirrosis compensada. Limitaciones del uso: viekira pak no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Contraindicaciones:

- Si viekira pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa debido al riesgo de toxicidad potencial.

- Viekira pak está contraindicado con:  
medicamentos que sean altamente dependientes de cyp3a para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.

Medicamentos que sean fuertes inductores de cyp3a y cyp2c8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de viekira pak.

Medicamentos que sean inhibidores de cyp2c8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del qt.

Viekira pak está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (net) o síndrome de stevens-johnson)

Precauciones y advertencias:

Riesgo elevado de elevación de la ALT:

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

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

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

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

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

Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.

Considerar descontinuar viekira pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)



Descontinuar viekira pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con ribavirina:

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

Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones medicamentosas:

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

Pérdida del efecto terapéutico de viekira pak y posible desarrollo de resistencia.

Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de viekira pak.

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

Riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del vih-1 en pacientes coinfectados con vhc/vih-1:

El componente de ritonavir del viekira pak es también un inhibidor de la proteasa del vih-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del vih-1.

Cualquier paciente coinfectado con vhc/vih-1 tratados con viekira pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del vih-1.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión USPI Octubre/2015.
- Información para prescribir versión USPI Octubre/2015

Nueva dosificación:

Controles antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak

Antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática

Dosis recomendada en adultos:

Viekira Pak son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas con tabletas de dasabuvir.

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

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

La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

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

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

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

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

Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla arriba.

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC

Uso en Receptores de Trasplante hepático:

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

Disfunción Hepática:

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-pugh B y C).

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

Contraindicaciones:

- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado con:
- Medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.

- Medicamentos que sean moderados o fuertes inductores de CYP3A e inductores fuertes de la CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
- Medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.
- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

| Clase de Medicamento                    | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados | Comentarios Clínicos  |
|---|---|---|
| Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1 | Alfuzosina HCL  | Potencial de hipertensión   |
| Anti-gota                               | Colchicina  | Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.   |
| Anticonvulsivantes                      | Carbamazepina, fenitoína, Fenobarbital                      | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK    |
| Agentes Antihiperlipidémicos            | Gemfibrozilo  | El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.  |
| Antimicobacterianos                     | Rifampicina   | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK    |
| Derivados Ergóticos                     | Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina  | La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, |

| Clase de Medicamento                                   | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados  | Comentarios Clínicos   |
|--|--|--|
|  |  | dihidroergotamina o metilergonovina  |
| Productos que contienen etinil estradiol               | Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados               | Potencial elevación de la ALT  |
| Productos Herbales                                     | Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )   | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK   |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa                    | Lovastatina, Simvastatina  | Potencial miopatía incluyendo rbdomiolisis.  |
| Neurolépticos  | Pimozida   | Potencial de arritmias cardiacas   |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa | Efavirenz  | La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.   |
| Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)             | Sildenafil cuando se dosifica como REVATIO para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) | Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.  |
| Sedativos / Hipnóticos                                 | Triazolam, midazolam por vía oral  | El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria |

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Descompensación Hepática e Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis:



Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con Viekira Pak. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de ALT, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C).

Para los pacientes con cirrosis:

- Monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- Realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces
- Descontinúe Viekira Pak en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.

Incremento del riesgo de elevación de la ALT:

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

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

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los

medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.

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

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

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

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina:

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

Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones medicamentosas:

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

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

Ver la tabla 5 (Interacciones) para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de

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

Riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1 en pacientes coinfectados con VHC/VIH-1:

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que se generó información de seguridad para productos para el tratamiento de la hepatitis C por parte de las agencias FDA (Food and Drug Administration) y EMA (Agencia Europea de Medicamentos), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos se emita un informe de seguridad que incluya la información de seguridad mencionada y toda la información internacional publicada sobre la seguridad de estos productos.

### 3.3.2. TRUVADA 300/200®

Expediente : 20009816  
 Radicado : 2016016442  
 Fecha : 11/02/2016  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

Precauciones y advertencias: acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis. Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento. Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal. Coadministración con otros productos. Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB. Disminución de la densidad mineral ósea. Redistribución de las grasas. Síndrome de reconstitución inmunitaria. Fracaso virológico temprano.

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

- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CO/CR/VE-JUL15-US-DEC13 Fecha de revisión Estados Unidos Diciembre 2013, Local Julio 2015
- Información para prescribir versión CO/CR/VE-JUL15-US-DEC13 Fecha de revisión Estados Unidos Diciembre 2013, Local Julio 2015

Nuevo grupo etario: Truvada<sup>®</sup>, 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.

Nuevas indicaciones: Truvada<sup>®</sup>, una combinación de EMTRIVA<sup>®</sup> (emtricitabina) y Viread<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarato), 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.

Nuevas 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

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

**Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad 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**

En cuanto al grupo etario e indicaciones la SEMPB de la Comisión Revisora considera necesario esperar los resultados de extensión del estudio fase III en adolescentes, ya que los datos allegados cubren solo hasta 48 semanas de seguimiento y es importante conocer el efecto a largo plazo del producto de la referencia sobre la función renal y la densidad mineral ósea, por lo tanto recomienda negar la ampliación del grupo etario y modificación de indicaciones solicitada.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación y grupo etario aprobados.



### 3.3.3. TARCEVA

Expediente : 19961228 / 19961229  
 Radicado : 2016010055 / 2016010056  
 Fecha : 29/01/2016  
 Interesado : Productos Roche S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 150mg de Erlotinib  
 Cada tableta contiene 100mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Esta indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo. Útil en pacientes con carcinoma pancreático en asociación con gemcitabina como tratamiento de primera línea.

Tarceva ésta indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzando o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR

Contraindicaciones: Pacientes con fuerte hipersensibilidad al erlotinib o a cualquier otro componente de tarceva.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Octubre de 2015 – CDS 16.0
- Información para prescribir versión Octubre de 2015 – CDS 16.0

Nuevas indicaciones:

Carcinoma pulmonar no microcítico:

Tarceva está indicado como tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Tarceva está indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia anterior.

**Carcinoma pancreático:**

Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico

**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:

**Carcinoma pulmonar no microcítico:**

Tarceva está indicado como tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

**Carcinoma pancreático:**

Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico.

En cuanto a la indicación “Tarceva está indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia anterior.” La sala no la recomienda por cuanto los resultados de diferentes estudios clínicos entre otros el I1 muestran la falta de efectividad del agente Erlotinib en cáncer pulmonar de celula no pequeña en pacientes que no presentan la mutacion activadora del EGFR.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las indicaciones conceptuadas.

### 3.3.4. OPSUMIT®

Expediente : 20073590  
 Radicado : 2016020007  
 Fecha : 18/02/2016  
 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 x 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 x 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 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 considera que el interesado debe allegar estudios con comparador activo (por ejemplo: ambrisentan, bosentan, sildenafil, entre otros) que demuestren la actividad en HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca, lo anterior considerando que el estudio presentado fue con placebo.

**En caso de no contar con el soporte suficiente para la indicación solicitada debe ajustar el inserto retirando la indicación requerida.**

### 3.3.5. STRIBILD®

Expediente : 20061503  
 Radicado : 2016020996  
 Fecha : 19/02/2015  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Elvitegravir + 150mg de Cobicistat + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Stribild® está indicado como alternativo para el tratamiento de la infección de vih-1 en adultos que nunca se trataron con antiretroviral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. Está contraindicada la coadministración de stribild® con fármacos que son altamente dependientes de cyp3a para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas de plasma están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales; y con otros fármacos que pueden llevar a la eficiencia reducida de stribild® y posible resistencia.

Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Uso de otros productos antiretrovirales.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunológica.
- Coadministración con otros productos.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto: CO/CR/VE-FEB16-US-JUL15 Núm. de revisión: 1 Fecha de la revisión: 26-Ene-2016 Stendhal Revisión final: 01 Stendhal Fecha de revisión: 16 feb 16.



- Información para prescribir: CO/CR/VE-FEB16-US-JUL15 Núm. de revisión: 1 Fecha de la revisión: 26-Ene-2016 Stendhal Revisión final: 01 Stendhal Fecha de revisión: 16 feb 16

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

- Inserto: CO/CR/VE-FEB16-US-JUL15 Núm. de revisión: 1 Fecha de la revisión: 26-Ene-2016 Stendhal Revisión final: 01 Stendhal Fecha de revisión: 16 feb 16.
- Información para prescribir: CO/CR/VE-FEB16-US-JUL15 Núm. de revisión: 1 Fecha de la revisión: 26-Ene-2016 Stendhal Revisión final: 01 Stendhal Fecha de revisión: 16 feb 16
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.
- Modificación de Reacciones adversas

Las cuales en adelante figurarán:

#### 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**

#### Reacciones adversas:

- **Reacciones adversas:**
- **Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis**
- **Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B**
- **Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal**
- **Efectos óseos del Tenofovir DF**
- **Síndrome de reconstitución inmunitaria**

#### 3.3.6. UROT 400 mg TABLETAS

Expediente : 19952462  
 Radicado : 2015059635  
 Fecha : 2015/05/14  
 Interesado : Farmacoop

Composición: Acido pipemidico trihidrato equivalente a ácido pipemidico base  
 Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones : Antiséptico Urinario

ContraIndicaciones : Hipersensibilidad al medicamento, niños menores de doce años de edad, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. . Contiene Tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y choque anafiláctico

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 sobre las indicaciones y contraindicaciones propuestas por el interesado:

Indicaciones: Antiséptico urinario

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, niños menores de doce años de edad, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. . Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y choque anafiláctico.

**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:

- Indicaciones
- Contraindicaciones y advertencias

Indicaciones: Antiséptico urinario

**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad al medicamento, niños menores de doce años de edad, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y choque anafiláctico.

### 3.3.7. ROACCUTAN CAPSULAS X 20 mg

Expediente : 103797  
Radicado : 2015045346  
Fecha : 2015/04/14  
Interesado : Grupo De Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada capsula blanda contiene 20 mg Isotretinoína

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones : Tratamiento del acné quístico y acné conglobata

Contraindicaciones : Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática o renal. Hipervitaminosis a. Hiperlipemia. Debe controlarse la función hepática periódicamente. Es teratogenico.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre Indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia.

Esto debido a que a pesar de que el producto es el innovador y estar en trámite de renovación, no se encuentra acta recomendado información farmacológica para el mismo, pero si recomendando inserto e información para prescribir (Acta No.44 de Septiembre de 2013).

Las Indicaciones que se incluyen en el inserto que fue recomendado en Acta No.44 de Septiembre de 2013 por Comisión Revisora y las cuales se sugieren para el producto son:

"Roaccutan está indicado en el tratamiento de las formas graves de acné con riesgo de producir cicatrices permanentes, acné que no responde al tratamiento convencional con antimicrobianos sistémicos y tratamiento tópico, como el acné quístico nodular y el acné conglobado."

Las contraindicaciones que se encuentran incluidas en el inserto que fue recomendado por Comisión Revisora en el Acta No.44 de Septiembre de 2013 son las siguientes:

"Roaccutan está contraindicado en:

Mujeres con capacidad de procrear. Mujeres con capacidad de procrear, a no ser que la paciente cumpla todos los requisitos del Programa de prevención del embarazo (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

- Mujeres embarazadas o lactantes: Roaccutan está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o amamantando a un hijo (v. 2.5 Uso en poblaciones especiales).
- Tetraciclinas: Pacientes que reciban tratamiento concomitante con tetraciclinas.
- Insuficiencia hepática : Insuficiencia hepática
- Hipervitaminosis A: Pacientes con hipervitaminosis A previa
- Hiperlipidemia: Pacientes con concentraciones sanguíneas de lípidos excesivamente altas.
- Hipersensibilidad Roaccutan también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la isotretinoína o a cualquiera de los excipientes. Roaccutan contiene aceite de soja. aceite de soja parcialmente hidrogenado y aceite de soja hidrogenado. En consecuencia, está contraindicado administrar Roaccutan a los pacientes alérgicos a la soja."

Cabe anotar que en el registro sanitario está aprobado como contraindicación la insuficiencia renal, y mediante auto se le solicitó al interesado que la incluyera en el inserto ya que en este no se encuentra, a lo que este respondió que la IPP y el inserto fueron recomendados por Comisión Revisora en el acta No. 44 de Septiembre de 2013 y por tanto no será incluida la insuficiencia renal como contraindicación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a lo conceptuado en el numeral 3.16.3 del Acta No. 8 de 2016. Adicionalmente la Sala ratifica que el interesado debe incluir en las contraindicaciones “Insuficiencia renal”.

**3.3.8. DAKLINZA® 60 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DAKLINZA® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20079424 / 20105646  
Radicado : 2016020361 / 2016020364  
Fecha : 19/02/2016  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Daclatasvir  
Cada tableta recubierta contiene 30mg de Daclatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Daklinza® (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación ns5a del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), en combinación con: sunvepra® (asunaprevir) para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC. No se recomienda el uso de esta combinación en pacientes con polimorfismo n5sa dado que no hay evidencia significativa de respuesta.

Sunvepra® (asunaprevir), peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC.

Contraindicaciones: Daklinza® (daclatasvir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente del producto. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia de combinación con daclatasvir. Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y



ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada. Daclatasvir está contraindicado en combinación con fármacos que son inductores potentes de la enzima 3a4 del citocromo p450 (cyp3a4).

Advertencias y precauciones: Daklinza® (daclatasvir) no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada antes de iniciar la terapia con peginterferón alfa y ribavirina, deben usar al menos 2 métodos anticonceptivos efectivos y deben realizarse pruebas de embarazo mensuales. Estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y del desarrollo. Daklinza® no se debe usar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se debe mantener el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante 5 semanas después de completar la terapia con daklinza®

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones ya dvertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión Septiembre 2015 (Rev. Feb 2016)
- Información para Prescribir versión Septiembre 2015 (Rev. Feb 2016)

#### Nueva dosificación:

Tabla 1: Regímenes recomendados y Duración en Pacientes con VHC Monoinfectados y VHC/VIH Coinfectados<sup>a</sup>: Terapia combinada con DAKLINZA 60 mg una vez por día.

| Régimen/Población de Pacientes  | Duración   |
|---|--|
| DAKLINZA y sofosbuvir   |  |
| Genotipos 1-6, <sup>b</sup> sin tratamiento previo o experimentado, <sup>c</sup> sin cirrosis                     | 12 semanas   |
| DAKLINZA, sofosbuvir, y ribavirina  |  |
| Genotipos 1-6, <sup>b</sup> sin tratamiento previo o experimentados, <sup>c</sup> con cirrosis: Child-Pugh A or B | 12 semanas<br>DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina durante 12 semanas pueden ser |

|  |  |
|--|--|
|  | considerado para pacientes con Child-Pugh A.<br>Para genotipo 3, considere extender la duración del tratamiento a 24 semanas, con o sin ribavirina.      |
| Genotipos 1-6, <sup>b</sup> sin tratamiento previo o experimentados, <sup>c</sup> con cirrosis: Child-Pugh C | 24 semanas<br>Para pacientes que no pueden tolerar la ribavirina, puede considerarse 24 semanas de tratamiento con DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina. |
| Genotipos 1-6, <sup>b</sup> pacientes con recurrencia de VHC post-trasplante                                 | 12 semanas   |
| DAKLINZA y SUNVEPRA <sup>d</sup>   |  |
| Genotipo 1b, sin tratamiento previo o experimentado, <sup>c</sup> con o sin cirrosis compensada              | 24 semanas   |
| DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferon alfa, y ribavirina <sup>d</sup>  |  |
| Genotipo 1 o 4, sin tratamiento previo o experimentado, <sup>c</sup> con o sin cirrosis compensada           | 24 semanas   |
| DAKLINZA, peginterferon alfa, y ribavirina   |  |
| Genotipo 1 or 4, sin tratamiento previo, con o sin cirrosis compensada                                       | 24 semanas de DAKLINZA en combinación con 24-48 semanas de peginterferon alfa and ribavirina <sup>e</sup>  |

<sup>a</sup> Para la dosis recomendada con agentes antivirales para el VIH, veáse **Interacciones Medicamentosas**

<sup>b</sup> Los datos en pacientes con infección por el VHC genotipo 4 son limitados, pero se espera que la combinación de DAKLINZA y sofosbuvir tenga una actividad similar para el VHC genotipo 4 como fue observado para el VHC genotipo 1, basado en actividad antiviral *in vitro* y datos clínicos con DAKLINZA en combinación con peginterferon y ribavirina. Los datos clínicos para soportar el uso de DAKLINZA y sofosbuvir en pacientes infectados por VHC genotipo 6 son limitados y no existen datos de estudios clínicos fase 3 en pacientes con genotipo 5.

<sup>c</sup> Falla a tratamiento previo con peginterferon alfa/ribavirina. El régimen de DAKLINZA/sofosbuvir (con o sin ribavirina) también se recomienda para pacientes que fallaron a tratamiento previo con inhibidor de proteasa (PI).

<sup>d</sup> Régimen no evaluado en pacientes con VHC coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

<sup>e</sup> Si el paciente tiene ARN del VHC indetectable en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, los tres componentes del régimen deben continuarse para una duración total de 24 semanas. Si el paciente alcanza ARN del VHC indetectable, pero no en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, DAKLINZA debe

ser descontinuado a las 24 semanas y continuar peginterferon alfa y ribavirina durante un total de 48 semanas.

Nuevas indicaciones: Daklinza™ (Daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Embarazo: Uso con Peginterferón alfa y Ribavirina

Las contraindicaciones y advertencias aplicables a peginterferon alfa y ribavirina son aplicables cuando DAKLINZA se usa en combinación con estos medicamentos. Ribavirina puede causar defectos de nacimiento y/o muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Se debe tener extremo cuidado para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. No se debe iniciar terapia con ribavirina a menos que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes del inicio de la terapia.

Cuando se usa Daklinza en combinación con Sunvepra, peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas hombres deben usar 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de concluido el tratamiento. Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este período. Remítase también a la respectiva información sobre prescripción para peginterferón alfa y ribavirina.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Véase las Contraindicaciones para obtener una lista de los fármacos que están contraindicados para usar con Daklinza debido a una potencial pérdida de actividad virológica. Remítase a la sección Interacciones Medicamentosas para obtener información sobre las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas. Remítase a la respectiva información sobre prescripción de los otros fármacos del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

Ha sido reportada bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes que reciben amiodarona con Daklinza y sofosbuvir, con o sin otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. La bradicardia ha ocurrido generalmente en un lapso de horas a días. La bradicardia se resolvió generalmente después de la discontinuación del

tratamiento para el VHC. No ha sido establecido el mecanismo del efecto de la bradicardia.

La amiodarona solo se debe coadministrar con Daklinza y sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. Para pacientes sin opción de tratamiento alternativo, se recomienda estrecha vigilancia. Los pacientes deben ser monitoreados continuamente en un entorno clínico adecuado durante las primeras 48 horas de coadministración, después de lo cual debe realizarse diariamente monitoreo ambulatorio o auto-monitoreo de la frecuencia cardíaca durante al menos las primeras dos (2) semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, como se describió anteriormente, en los pacientes que han discontinuado amiodarona justo antes de iniciar Daklinza y sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben Daklinza y sofosbuvir en combinación con amiodarona se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Consulte la información para prescribir de amiodarona y sofosbuvir.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que se generó información de seguridad para productos para el tratamiento de la hepatitis C por parte de las agencias FDA (Food and Drug Administration) y EMA (Agencia Europea de Medicamentos), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos se emita un informe de seguridad que incluya la información de seguridad mencionada y toda la información internacional publicada sobre la seguridad de estos productos.

### 3.3.9 ASTONIN® H TABLETAS

Expediente : 27649  
 Radicado : 2016009720  
 Fecha : 29/01/2016  
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.10mg de Fludrocortisona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Corticosteroide sistémico hipotensión ortostática secundaria a disautonomía.

Contraindicaciones:

- Todas las enfermedades que incluyan o predispongan a edemas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, nefrosis).
- Hipertensión.
- Esclerosis cerebral avanzada.
- choque hipovolémico, hipotensión debida a enfermedades orgánicas del corazón o hipocalcemia · úlcera péptica.
- Infecciones por hongos.
- Osteoporosis grave.
- Psicosis
- Diabetes mellitus.
- Tuberculosis activa, a menos que se estén usando drogas como quimioterapia.

Precauciones y advertencias figurarán así: el tratamiento a largo plazo con el astonin<sup>®</sup> h requiere el monitoreo médico regular, especialmente el monitoreo de la presión sanguínea y de los niveles de electrolitos. Puede requerirse una restricción en la dieta de sal y un suplemento de potasio.

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

Modificación de dosificación.

Modificación de indicaciones.

Información para prescribir versión MDS V1.0 de Octubre 22 del 2009 – Revisión Dic 2015.

Nueva dosificación:

Posología y método de administración:

Terapia farmacológica:

En el síndrome de hipotensión esencial e hipotensión ortostática, la terapia se comienza generalmente en los adultos con 2-3 tabletas al día. Una vez han mejorado las molestias la dosis se reduce a 1-2 tabletas por día. Las mujeres que toman anticonceptivos hormonales y los pacientes ancianos, con frecuencia responden adecuadamente a dosis más bajas. En tales casos, es suficiente una dosis inicial de 1-2 tabletas por día.



En casos muy severos, por ejemplo en hipotensión ortostática cuando hay una neuropatía autonómica (hipotensión ortostática neurogénica), puede requerirse una dosificación de 4-5 tabletas por día.

La dosis diaria del Astonin® H de ninguna manera debe exceder de 4-5 tabletas/día (equivalente a 0.4-0.5 mg de fludrocortisona). Una dosis más alta puede potenciar el efecto cardiovascular en casos individuales y no pueden excluirse los efectos del glucocorticoide.

Los niños generalmente son tratados con 1 tableta al día. Una vez las molestias han mejorado se debe reducir la dosis a 1 tableta de Astonin® H administrada cada tercer día.

El efecto empieza usualmente después de 2 a 3 días y tarda varios días después de suspender la terapia.

En las formas de hipotensión mencionadas previamente, se recomienda un intervalo sin tratamiento o un intento de retiro gradual de la medicación después de 2 meses de terapia.

#### Terapia de reemplazo

La terapia de reemplazo generalmente requiere tratamiento a largo plazo.

En la enfermedad de Addison, el tratamiento con Astonin® H se lleva a cabo como terapia de reemplazo con 1-2 comprimidos al día en promedio. El paciente recibe de forma concomitante sustitución de cortisol ajustada al ritmo diario.

En el síndrome adrenogenital, el paciente recibe una dosis diaria de 15-30 mg de hidrocortisona / m<sup>2</sup> de superficie corporal y adicionalmente Astonin® H. Durante las primeras semanas y meses de vida, el requerimiento diario de Astonin® H es de 0,15 a 0,3 mg de fludrocortisona / m<sup>2</sup> de superficie corporal (= 1½-3 tabletas / m<sup>2</sup> de superficie corporal), en el segundo año de vida de este requisito se reduce a cerca de la mitad, y en el tercero año a aproximadamente un cuarto o un tercio de la dosis inicial.

Nuevas indicaciones:

Terapia farmacológica:

- Síndrome de hipotensión constitucional (esencial) / hipotensión ortostática.
- Hipotensión ortostática en la neuropatía autonómica (hipotensión ortostática neurogénica).

Terapia de reemplazo en:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Enfermedad de Addison
- Síndrome adrenogenital con pérdida de sal

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

- Información para prescribir versión MDS V1.0 de Octubre 22 del 2009 – Revisión Dic 2015.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.

**Dosificación:**

**Posología y método de administración:**

**Terapia farmacológica:**

En el síndrome de hipotensión esencial e hipotensión ortostática, la terapia se comienza generalmente en los adultos con 2-3 tabletas al día. Una vez han mejorado las molestias la dosis se reduce a 1-2 tabletas por día. Las mujeres que toman anticonceptivos hormonales y los pacientes ancianos, con frecuencia responden adecuadamente a dosis más bajas. En tales casos, es suficiente una dosis inicial de 1-2 tabletas por día.

En casos muy severos, por ejemplo en hipotensión ortostática cuando hay una neuropatía autonómica (hipotensión ortostática neurogénica), puede requerirse una dosificación de 4-5 tabletas por día.

La dosis diaria del Astonin® H de ninguna manera debe exceder de 4-5 tabletas/día (equivalente a 0.4-0.5 mg de fludrocortisona). Una dosis más alta puede potenciar el efecto cardiovascular en casos individuales y no pueden excluirse los efectos del glucocorticoide.

Los niños generalmente son tratados con 1 tableta al día. Una vez las molestias han mejorado se debe reducir la dosis a 1 tableta de Astonin® H administrada cada tercer día.

El efecto empieza usualmente después de 2 a 3 días y tarda varios días después de suspender la terapia.

En las formas de hipotensión mencionadas previamente, se recomienda un intervalo sin tratamiento o un intento de retiro gradual de la medicación después de 2 meses de terapia.

**Terapia de reemplazo:**

La terapia de reemplazo generalmente requiere tratamiento a largo plazo. En la enfermedad de Addison, el tratamiento con Astonin® H se lleva a cabo como terapia de reemplazo con 1-2 comprimidos al día en promedio. El paciente recibe de forma concomitante sustitución de cortisol ajustada al ritmo diurno.

En el síndrome adrenogenital, el paciente recibe una dosis diaria de 15-30 mg de hidrocortisona / m<sup>2</sup> de superficie corporal y adicionalmente Astonin® H. Durante las primeras semanas y meses de vida, el requerimiento diario de Astonin® H es de 0,15 a 0,3 mg de fludrocortisona / m<sup>2</sup> de superficie corporal (= 1½-3 tabletas / m<sup>2</sup> de superficie corporal), en el segundo año de vida de este requisito se reduce a cerca de la mitad, y en el tercero año a aproximadamente un cuarto o un tercio de la dosis inicial.

**Indicaciones:**

**Terapia farmacológica:**

- Síndrome de hipotensión constitucional (esencial) / hipotensión ortostática.
- Hipotensión ortostática en la neuropatía autonómica (hipotensión ortostática neurogénica).

**Terapia de reemplazo en:**

- Enfermedad de Addison
- Síndrome adrenogenital con pérdida de sal

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

##### 3.4.1. IMOVAX Dt ADULTO

Expediente : 19940566  
 Radicado : 2015168537  
 Fecha : 15/12/2015  
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0,5mL contiene 2UI de Toxoide diftérico purificado + 20 UI Toxoide Tetánico Purificado

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Indicada para adultos y adolescentes en los siguientes casos:  
Inmunizaciones de refuerzos de rutina contra difteria y tétanos para reforzar la inmunización activa. El contenido de toxoide diftérico es reducido a un décimo de una dosis normal para disminuir los riesgos de una reacción de hipersensibilidad severa.

Inmunización primaria.

Profilaxis de postexposición luego de una herida con propensión al tétanos, en caso de necesidad de una inyección de refuerzo de difteria.

Contraindicaciones: No utilice nunca imovax dt adulto:

- Si es alérgico a uno de los componentes de la vacuna.
- Si ha tenido alguna reacción alérgica o un trastorno neurológico después de una inyección precedente de vacuna.
- Si tiene fiebre o una enfermedad aguda, o una enfermedad crónica en periodo evolutivo, se debe aplazar la vacuna.
- En caso de duda, es indispensable que consulte a su médico o farmacéutico.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con imovax dt adulto:

Informe a su médico:

- Si padece inmunodepresión o si sigue un tratamiento inmunosupresor.
- Si es alérgico o si ya ha tenido una reacción alérgica anormal durante la administración anterior de una vacuna.
- Si se le ha administrado una vacuna antidiftérica y antitetánica en los últimos 5 años.
- Si se ha presentado un síndrome de guillain barré (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en el brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenga toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso deberá ser evaluada por el médico.

Informe a su médico o farmacéutico si ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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:

Inserto versión 01/2014/RCP 08/2014  
Modificación de contraindicaciones

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

- Inserto versión 01/2014/RCP 08/2014
- Modificación de Contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:**

**No utilice nunca Imovax d.T adulto:**

**Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a uno de los componentes que contiene Imovax d.T adulto**

**Si ha tenido alguna reacción alérgica o un trastorno neurológico después de una inyección precedente de vacuna.**

**Si tiene fiebre o una enfermedad aguda, o una enfermedad crónica en periodo evolutivo, se debe aplazar la vacuna.**

**en caso de duda, es indispensable que consulte a su médico o farmacéutico.**

**3.4.2. REVOLADE® TABLETAS 25 mg  
REVOLADE® TABLETAS 50 mg**

Expediente : 20019167 / 20019264  
Radicado : 2016017915 / 2016017919  
Fecha : 15/02/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag.

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar



el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- optimizar la terapia basada en interferón.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

**Precauciones y advertencias:**

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

**Vigilancia hepática:** la administración de revolade puede ocasionar anomalías hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con revolade®, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade® y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade® y placebo respectivamente. La administración de revolade® en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x uln en 76 % y 50 % en los grupos con revolade® y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade®, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales.

Suspenda la administración de revolade® si se producen incrementos en las concentraciones de alt (<sup>3</sup> 3x el límite superior del valor normal [uln]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas. En itp crónica utilice una dosis inicial más baja de revolade® cuando lo administre revolade® a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade® fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (end-stage liver disease - meld por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con revolade®, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre revolade® a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de atiii, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de revolade® si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (TEE por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade® en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade® experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEES. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade® versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade® una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade® eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000  $\mu$ L.

Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade<sup>®</sup>, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade<sup>®</sup>, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade<sup>®</sup> y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo<sup>?</sup>r son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade<sup>®</sup>. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade<sup>®</sup> realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade<sup>®</sup> y 5 % del grupo placebo.

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 precauciones y advertencias.
- Prospecto Internacional, Referencia No. 2015-PSB/GLC-0794-s con fecha de distribución el 16 de Diciembre de 2015.
- Hoja de Datos Global (GDS) Referencia No. 2015-PSB/GLC-0794-s con fecha de distribución el 16 de Diciembre de 2015.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2015-PSB/GLC-0794-s con fecha de distribución el 16 de Diciembre de 2015



### Nuevas 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  $\geq 3 \times$  LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ( $\geq 3 \times$  LSN en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3 \times$  valor inicial 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  $\geq 10$  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 tromboticas o tromboembolicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones tromboticas o tromboembolicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembolicos 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 tromboticos o tromboembolicos (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  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ( $n = 288$ , población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas  $> 200.000/\mu\text{l}$ .

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI ( $n = 493$ ) o infección por el HCV ( $n = 1439$ ) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados

con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

#### Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

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

- Prospecto Internacional, Referencia No. 2015-PSB/GLC-0794-s con fecha de distribución el 16 de Diciembre de 2015.
- Hoja de Datos Global (GDS) Referencia No. 2015-PSB/GLC-0794-s con fecha de distribución el 16 de Diciembre de 2015.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2015-PSB/GLC-0794-s con fecha de distribución el 16 de Diciembre de 2015
- Modificación de Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

#### 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  $\geq 3 \times$  LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ( $\geq 3 \times$  LSN en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3 \times$  valor inicial 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  $\geq 10$  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 antifosfolípídico), 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  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la



trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ $\mu$ l.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

**Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:**

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

**Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:**

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

**Cataratas:**

**En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.**

**En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.**

### 3.4.3. TACHOSIL®

Expediente : 20059137  
 Radicado : 2016017515  
 Fecha : 15/02/2016  
 Interesado : Takeda S.A.S

Composición: Cada esponja por cm<sup>2</sup> contiene 5.5mg de Fibrinógeno Humano + 2UI Trombina Humana.

Forma farmacéutica: Esponja Medicada

Indicaciones: Tachosil está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones: Tachosil no se debe aplicar por vía intravascular hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Precauciones: este medicamento es únicamente para uso local. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular. No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía ni en anastomosis gastrointestinales. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El uso de tachosil está limitado a los cirujanos con experiencia.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Reacciones adversas posteriores a la comercialización

- Información farmacológica relacionada con sobredosis y propiedades farmacodinámicas
- Inserto versión CCDS v.2.0
- Información para prescribir versión CCDS v.2.0

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

TachoSil® no se debe aplicar por vía intravascular.  
Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Solamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía ni en anastomosis gastrointestinales. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: picores, urticaria generalizada, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

Para evitar el desarrollo de adherencias de tejido en sitios no deseados, asegurar que las áreas de tejido fuera del área de aplicación deseada sean limpiados adecuadamente antes de la administración de TachoSil®. Se han reportado eventos de adherencias a tejidos gastrointestinales que conducen a la obstrucción gastrointestinal con el uso en cirugía abdominal llevado a cabo en la proximidad del intestino.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Entre las medidas estándares para la prevención de infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. Lo anterior también se aplica para virus desconocidos y emergentes y para otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Estas medidas pueden no ser suficientes contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas respecto a la experiencia posterior a la comercialización:

Experiencia posterior a la comercialización:

Trastornos del sistema inmunitario: Choques anafilácticos, hipersensibilidad

Trastornos vasculares: Trombosis

Trastornos gastrointestinales: Obstrucción intestinas (en cirugías abdominales), íleo (en cirugías abdominales).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Adhesiones.

No se han reportado casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico: Hemostático local, código ATC: B02BC30

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

- **Inserto versión CCDS v.2.0**
- **Información para prescribir versión CCDS v.2.0**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Reacciones adversas respecto a la experiencia posterior a la comercialización**
- **Información farmacológica relacionada con sobredosis y propiedades farmacodinámicas**

**Contraindicaciones:**

**TachoSil® no se debe aplicar por vía intravascular.**

**Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.**

**Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**

**Solamente para uso local.**

**No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.**

**No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía ni en anastomosis gastrointestinales. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: picores, urticaria generalizada, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.**

**Para evitar el desarrollo de adherencias de tejido en sitios no deseados, asegurar que las áreas de tejido fuera del área de aplicación deseada sean limpiados adecuadamente antes de la administración de TachoSil®. Se han reportado eventos de adherencias a tejidos gastrointestinales que conducen a la obstrucción gastrointestinal con el uso en cirugía abdominal llevado a cabo en la proximidad del intestino.**

**Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Entre las medidas estándares para la prevención de infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. Lo anterior también se aplica para virus desconocidos y emergentes y para otros patógenos.**

**Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Estas medidas pueden no ser suficientes contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).**

**Reacciones adversas respecto a la experiencia posterior a la comercialización:**

**Experiencia posterior a la comercialización:**

**Trastornos del sistema inmunitario: Choques anafilácticos, hipersensibilidad**

**Trastornos vasculares: Trombosis**

**Trastornos gastrointestinales: Obstrucción intestinas (en cirugías abdominales), íleo (en cirugías abdominales).**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Adhesiones.**



**No se han reportado casos de sobredosis.**

**Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico: Hemostático local, código ATC: B02BC30**

### **3.4.4. TIMOGLOBULINA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 113757  
 Radicado : 2016011654  
 Fecha : 02/02/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada Vial contiene Inmunoglobulina antitimocítica humana de conejo

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.
- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: tratamiento de la aplasia medular.

Contraindicaciones: Infecciones activas agudas o crónicas, para las cuales estaría contraindicada cualquier inmunosupresión adicional.

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

- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS V1+v02 LRC 16-julio-2015 Rev Diciembre
- Información para prescribir versión CCDS V1+v02 LRC 16-julio-2015 Rev Diciembre

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

### Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS)

Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal. Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados<sup>2</sup>. En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte.

### Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV], y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

### Precauciones

#### Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones. Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI<sup>4,5</sup>. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

### Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm<sup>3</sup> o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm<sup>3</sup>) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm<sup>3</sup>).

Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

### Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infectiva del paciente.

### Malignidad

El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal.

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

- Inserto versión CCDS V1+v02 LRC 16-julio-2015 Rev Diciembre

- Información para prescribir versión CCDS V1+v02 LRC 16-julio-2015 Rev Diciembre
- Modificación de Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

#### Advertencias:

##### Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS)

Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal. Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados<sup>2</sup>. En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte.

##### Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV], y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

#### Precauciones:

##### Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones. Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

### Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm<sup>3</sup> o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm<sup>3</sup>) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm<sup>3</sup>).

Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

### Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infecciosa del paciente.

### Malignidad



**El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal.**

### 3.4.5. TYPHIM VI

Expediente : 41360  
 Radicado : 2016010205  
 Fecha : 23/02/2016  
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0,5mL contiene: Polisacarido capsular Vi purificado de salmonella Typhi 0,02500 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim vi está destinada a los viajeros que se dirigen a zona de endemia, a los emigrantes, al personal de salud y a los militares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones: no inyectar por vía intravascular: verificar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias salmonella paratyphi a o b. En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos. Es preferible diferir la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.

Advertencias: no inyectar por vía intravascular: verificar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias salmonella paratyphi a o b. En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos. Es preferible diferir la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.

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:

- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016010205
- Resumen de Características del Producto versión 18/06/2014
- Inserto Multidosis versión 06/2014
- Inserto Unidosis versión 11/2015
- Modificación de reacciones adversas en el sentido de incluir:

Nuevas reacción adversa: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock.

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

- **Información para prescribir**
- **Resumen de Características del Producto versión 18/06/2014**
- **Inserto Multidosis versión 06/2014**
- **Inserto Unidosis versión 11/2015**
- **Modificación de reacciones adversas en el sentido de incluir:**

Reacción adversa muy rara: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock.

## B) PRODUCTO DE SINTESIS

### 3.4.6. BI PRETERAX 10 mg

Expediente : 20020798  
 Radicado : 2016013649  
 Fecha : 05/02/2016  
 Interesado : Mutter & Asociados S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Perindopril arginina equivalente a Perindopril + 2.5mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con perindopril e indapamida administrados de forma concomitante a la misma dosis

Contraindicaciones:

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (TFG menor o igual a 60ml/min)

Relacionadas con indapamida:

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan "torsades de pointes".
- Lactancia.

Relacionadas con bi preterax 10mg:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min).

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, bi preterax 10mg, no debe utilizarse en:

- Pacientes dializados
- Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Inserto versión 02.2015
- Resumen de las características del producto versión 02.2015

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo
- Uso concomitante de Bi Preterax 10mg/2,5mg con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### Advertencias:

#### Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

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

- **Inserto versión 02.2015**
- **Resumen de las características del producto versión 02.2015**

- **Modificación de Contraindicaciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

#### **Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).**
- **Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA.**
- **Angioedema idiopático/hereditario.**
- **Segundo y tercer trimestres de embarazo**
- **Uso concomitante de Bi Preterax 10mg/2,5mg con medicamentos con aliskiréno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

#### **Advertencias en el sentido de incluir:**

#### **Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### **Relacionadas con perindopril:**

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.



**3.4.7. COVERAM 5 mg/5 mg COMPRIMIDOS  
COVERAM 5 mg/10 mg COMPRIMIDOS  
COVERAM 10 mg/5 mg COMPRIMIDOS  
COVERAM 10 mg/10 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 20007273 / 20007274 / 20007275 / 20007272  
 Radicado : 2016013631 / 2016013635 / 2016013640 / 2016013627  
 Fecha : 05/02/2016  
 Interesado : Mutter y Asociados S.A.S.

**Composición:**

Cada comprimido contiene 5mg de Perindopril Arginina + 10mg de Amlodipino  
 Cada comprimido contiene 10mg de Perindopril Arginina + 5mg de Amlodipino  
 Cada comprimido contiene 10mg de Perindopril Arginina + 10mg de Amlodipino  
 Cada comprimido contiene 5mg de Perindopril Arginina + 5mg de Amlodipino

Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco

Indicaciones: Coveram está indicado como tratamiento de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y/o de la enfermedad coronaria estable, en pacientes ya controlados con perindopril y amlodipino administrados de forma concomitante a la misma dosis.

Contraindicaciones: Relacionadas con perindopril:

Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un ieca.

Angioedema hereditario ó idiopático.

Segundo y tercer trimestres de embarazo.

Relacionadas con amlodipino:

Hipotensión grave.

Hipersensibilidad a amlodipino o a cualquier otra dihidropiridina.

Shock, incluyendo shock cardiogénico.

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. Estenosis aórtica de grado alto).

Angina de pecho inestable (excluyendo la angina de Prinzmetal).

Insuficiencia cardiaca tras infarto agudo de miocardio (durante los primeros 28 días).

Relacionadas con coveram.

Todas las contraindicaciones asociadas con cada componente individual, tal y como se listan anteriormente, debe también aplicarse a la combinación a dosis fijas de coveram.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 22 de febrero de 2015
- Resumen de las características del producto.

Nuevas contraindicaciones:

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,
- Angioedema hereditario ó idiopático
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de Coveram con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de

la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

#### Fármacos inductores de hiperpotasemia:

Algunos fármacos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINE, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

#### Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

##### Aliskirén:

En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

#### Uso concomitante no recomendado:

##### Aliskirén:

En pacientes con afecciones distintas de la diabetes o la insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

#### Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de angiotensina:

En la literatura médica se ha notificado que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o diabetes con daños en los órganos diana, el tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de angiotensina se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente para el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (ej. mediante la combinación de un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con un estrecho control de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.

#### Estramustina:

Riesgo de aumento de los acontecimientos adversos como el edema angioneurótico (angioedema).

#### Diuréticos ahorradores de potasio (ej. triamtereno, amilorida, etc.), sales de potasio:

Hiperpotasemia (potencialmente mortal), especialmente junto con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

No se recomienda la combinación de perindopril con los fármacos mencionados anteriormente. Si, de todos modos, está indicado el uso concomitante, deberán utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver más adelante.

#### Litio:

Durante la administración concomitante con los IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad (neurotoxicidad grave). No se recomienda el uso asociado de litio con perindopril. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

Antidiabéticos (insulina, hipoglucemiantes orales):

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulina, hipoglucemiantes orales) puede causar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable que se produzca durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Diuréticos no ahorradores de potasio:

Los pacientes en tratamiento con diuréticos, y especialmente aquellos con hipovolemia o pérdida de sales, pueden experimentar una reducción excesiva en la presión arterial tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse mediante la interrupción del diurético, el aumento de la volemia o la toma de sal antes del inicio del tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento diurético previo puede haber causado pérdida de sales o hipovolemia, debe interrumpirse el diurético antes de iniciar el inhibidor de la ECA, en cuyo caso posteriormente puede reintroducirse un diurético no ahorrador de potasio, o bien debe iniciarse un inhibidor de la ECA a una dosis baja y con un aumento progresivo de esta.

En la insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, posiblemente tras reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En cualquier caso, debe controlarse la función renal (niveles de creatinina) durante las primeras semanas de tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

Con eplerenona o espironolactona a dosis de entre 12,5 mg y 50 mg al día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:



En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de clase II-IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y con tratamiento previo con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente mortal, especialmente en caso de no tener en cuenta las recomendaciones de prescripción para esta combinación.

Antes de iniciar la combinación, verifique la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda controlar estrechamente la potasemia y la creatinemia una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y, posteriormente, una vez al mes.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico □ 3 g/día:

Cuando se administran simultáneamente IECAS con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECAS y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Uso concomitante que requiere cierta atención:

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Mayor riesgo de angioedema, debido a la disminución de la actividad de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) por parte de la gliptina, en pacientes con tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA.

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Oro:

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Relacionados con amlodipino

Uso concomitante no recomendado:



Dantroleno (infusión): En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

Agentes inductores del CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución al usar amlodipino con inductores del citocromo CYP3A4.

Agentes inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Uso concomitante a tener en consideración:

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Otras asociaciones:

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de la atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor .

Relacionadas con Coveram:

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

Baclofeno. Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario se debe monitorizar la presión arterial y adaptar la dosis del antihipertensivo.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- Agentes antihipertensivos (como los beta bloqueantes) y vasodilatadores: El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de perindopril y amlodipino. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.
- Corticoesteroides, tetracosactida: reducción del efecto antihipertensivo (retención de sales y agua debido a corticoesteroides).
- Alfa bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.
- Amifostina: puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.
- Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos/anestésicos: aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática

Efectos adversos:

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas que pueden ser graves, interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquese inmediatamente a su médico:

- silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar (broncoespasmo) (Poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de los párpados, cara o labios, hinchazón de la lengua y la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (Poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) u otras reacciones alérgicas (Poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- fuertes mareos o desmayos debido a presión arterial baja (Frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- latido del corazón irregular o inusualmente rápido, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- debilidad en brazos o piernas, o problemas para hablar que pueden ser un signo de un posible ictus (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),

- inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- coloración amarilla de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que suele empezar con manchas rojas con picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Se han notificado los siguientes efectos adversos frecuentes. Si alguno de estos le causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento), vértigo, entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, alteraciones de la vista (incluyendo visión doble), acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento, tos, dificultad para respirar (disnea), náuseas (sentirse indispuesto), vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia ó dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento, reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picores), calambres musculares, cansancio, debilidad, hinchazón de tobillos (edema periférico).

Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio, trastornos del sueño, temblor, desmayos, pérdida de la sensación de dolor, rinitis (nariz congestionada o con moqueo), alteración del hábito intestinal, pérdida de cabello, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, dolor de espalda, artralgia (dolor de articulaciones), mialgia (dolor muscular), dolor de pecho, trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar, dolor, sensación de malestar, boca seca, formación de ampollas en la piel, problemas de riñón, impotencia, aumento de la sudoración, exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), molestias o aumento de las mamas en los hombres, aumento o pérdida de peso, taquicardia, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), reacción de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), fiebre, desmayo, cambio en los parámetros de laboratorio: nivel sanguíneo elevado de potasio reversible con la interrupción, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en caso de pacientes diabéticos, aumento de urea en sangre y aumento de creatinina en sangre .

- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): confusión, cambios en los parámetros de laboratorio: aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel elevado de bilirrubina en suero.
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.00 personas): neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), hinchazón de los párpados, la cara o los labios, sensibilidad a la luz, cambios en los valores sanguíneos como un número bajo de glóbulos blancos y glóbulos rojos, valores más bajos de hemoglobina, menor número de plaquetas, alteraciones de la sangre, insuficiencia renal aguda, función hepática anormal, aumento de enzimas hepáticas que puede tener un efecto en algunas pruebas médicas, hinchazón abdominal (gastritis), trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento, aumento de la tensión muscular, inflamación de las encías, exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Los siguientes efectos adversos también han sido notificados por pacientes que toman Coveram: trastornos que combinan rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Efectos adversos.**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Inserto versión 22 de febrero de 2015**
- **Resumen de las características del producto.**

**Modificación de contraindicaciones las cuales en adelante figurarán::**

**Relacionadas con perindopril:**

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),**
- **Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,**
- **Angioedema hereditario ó idiopático**
- **Segundo y tercer trimestres de embarazo.**



- **Uso concomitante de Coveram con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

#### **Relacionadas con amlodipino:**

- **Hipotensión grave.**
- **Hipersensibilidad a amlodipino o a cualquier otra dihidropiridina.**
- **Shock, incluyendo shock cardiogénico.**
- **Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. Estenosis aórtica de grado alto).**
- **Angina de pecho inestable (excluyendo la angina de Prinzmetal).**
- **Insuficiencia cardiaca tras infarto agudo de miocardio (durante los primeros 28 días).**

**Relacionadas con coveram: Todas las contraindicaciones asociadas con cada componente individual, tal y como se listan anteriormente, debe también aplicarse a la combinación a dosis fijas de coveram.**

**Modificación de Advertencias y precauciones especiales de empleo en el sentido de incluir:**

#### **Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

**Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.**

**No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.**

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Relacionadas con perindopril:**



Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

#### **Fármacos inductores de hiperpotasemia:**

Algunos fármacos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINE, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

#### **Uso concomitante contraindicado:**

##### **Aliskirén:**

En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

#### **Uso concomitante no recomendado:**

##### **Aliskirén:**

En pacientes con afecciones distintas de la diabetes o la insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

#### **Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de angiotensina:**

En la literatura médica se ha notificado que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o diabetes con daños en los órganos diana, el tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de angiotensina se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente para el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (ej. mediante la combinación de un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con un estrecho control de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.

#### **Estramustina:**

Riesgo de aumento de los acontecimientos adversos como el edema angioneurótico (angioedema).

**Diuréticos ahorradores de potasio (ej. triamtereno, amilorida, etc.), sales de potasio:**

**Hiperpotasemia (potencialmente mortal), especialmente junto con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).**

**No se recomienda la combinación de perindopril con los fármacos mencionados anteriormente. Si, de todos modos, está indicado el uso concomitante, deberán utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca.**

**Litio:**

**Durante la administración concomitante con los IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad (neurotoxicidad grave). No se recomienda el uso asociado de litio con perindopril. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.**

**Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:**

**Antidiabéticos (insulina, hipoglucemiantes orales):**

**Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulina, hipoglucemiantes orales) puede causar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable que se produzca durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.**

**Diuréticos no ahorradores de potasio:**

**Los pacientes en tratamiento con diuréticos, y especialmente aquellos con hipovolemia o pérdida de sales, pueden experimentar una reducción excesiva en la presión arterial tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse mediante la interrupción del diurético, el aumento de la volemia o la toma de sal antes del inicio del tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.**

**En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento diurético previo puede haber causado pérdida de sales o hipovolemia, debe interrumpirse el diurético antes de iniciar el inhibidor de la ECA, en cuyo caso posteriormente puede reintroducirse un diurético no ahorrador de potasio, o bien debe iniciarse un inhibidor de la ECA a una dosis baja y con un aumento progresivo de esta.**

**En la insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, posiblemente tras reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.**

En cualquier caso, debe controlarse la función renal (niveles de creatinina) durante las primeras semanas de tratamiento con el inhibidor de la ECA.

**Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):**

Con eplerenona o espironolactona a dosis de entre 12,5 mg y 50 mg al día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de clase II-IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y con tratamiento previo con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente mortal, especialmente en caso de no tener en cuenta las recomendaciones de prescripción para esta combinación.

Antes de iniciar la combinación, verifique la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda controlar estrechamente la potasemia y la creatinemia una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y, posteriormente, una vez al mes.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico  $\geq 3$  g/día:**

Cuando se administran simultáneamente IECAS con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECAS y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

**Uso concomitante que requiere cierta atención:**

**Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):**

Mayor riesgo de angioedema, debido a la disminución de la actividad de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) por parte de la gliptina, en pacientes con tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA.

**Simpaticomiméticos:**

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

**Oro:**

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

**Relacionados con amlodipino****Uso concomitante no recomendado:**

**Dantroleno (infusión):** En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

**Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:**

**Agentes inductores del CYP3A4:** No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución al usar amlodipino con inductores del citocromo CYP3A4.

**Agentes inhibidores del CYP3A4:** El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

**Uso concomitante a tener en consideración:**

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

**Otras asociaciones:**

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de la atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.



### Relacionadas con Coveram:

#### Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

**Baclofeno. Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario se debe monitorizar la presión arterial y adaptar la dosis del antihipertensivo.**

#### Uso concomitante a tener en cuenta:

- **Agentes antihipertensivos (como los beta bloqueantes) y vasodilatadores:** El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de perindopril y amlodipino. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.
- **Corticoesteroides, tetracosactida:** reducción del efecto antihipertensivo (retención de sales y agua debido a corticoesteroides).
- **Alfa bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina):** aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.
- **Amifostina:** puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.
- **Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos/anestésicos:** aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática

### Reacciones adversas:

#### Efectos adversos:

#### Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas que pueden ser graves, interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquese inmediatamente a su médico:

- **silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dolor en el pecho , falta de aliento o dificultad para respirar (broncoespasmo) (Poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),**
- **hinchazón de los párpados, cara o labios, hinchazón de la lengua y la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (Poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),**
- **reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso,**



formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) u otras reacciones alérgicas (Poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),

- fuertes mareos o desmayos debido a presión arterial baja (Frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- latido del corazón irregular o inusualmente rápido, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- debilidad en brazos o piernas, o problemas para hablar que pueden ser un signo de un posible ictus (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- coloración amarilla de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que suele empezar con manchas rojas con picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (Muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Se han notificado los siguientes efectos adversos frecuentes. Si alguno de estos le causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento), vértigo, entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, alteraciones de la vista (incluyendo visión doble), acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento, tos, dificultad para respirar (disnea), náuseas (sentirse indispuerto), vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia ó dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento, reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picores), calambres musculares, cansancio, debilidad, hinchazón de tobillos (edema periférico).

Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio, trastornos del sueño, temblor, desmayos, pérdida de la sensación de dolor, rinitis (nariz

congestionada o con moqueo), alteración del hábito intestinal, pérdida de cabello, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, dolor de espalda, artralgia (dolor de articulaciones), mialgia (dolor muscular), dolor de pecho, trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar, dolor, sensación de malestar, boca seca, formación de ampollas en la piel, problemas de riñón, impotencia, aumento de la sudoración, exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), molestias o aumento de las mamas en los hombres, aumento o pérdida de peso, taquicardia, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), reacción de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), fiebre, desmayo, cambio en los parámetros de laboratorio: nivel sanguíneo elevado de potasio reversible con la interrupción, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en caso de pacientes diabéticos, aumento de urea en sangre y aumento de creatinina en sangre .

- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): confusión, cambios en los parámetros de laboratorio: aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel elevado de bilirrubina en suero.
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.00 personas): neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), hinchazón de los párpados, la cara o los labios, sensibilidad a la luz, cambios en los valores sanguíneos como un número bajo de glóbulos blancos y glóbulos rojos, valores más bajos de hemoglobina, menor número de plaquetas, alteraciones de la sangre, insuficiencia renal aguda, función hepática anormal, aumento de enzimas hepáticas que puede tener un efecto en algunas pruebas médicas, hinchazón abdominal (gastritis), trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento, aumento de la tensión muscular, inflamación de las encías, exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Los siguientes efectos adversos también han sido notificados por pacientes que toman Coveram: trastornos que combinan rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

### 3.4.8. DALACIN® C 300 mg CÁPSULAS

Expediente : 40745  
 Radicado : 2016015806  
 Fecha : 10/02/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene clindamicina clorhidrato equivalente a 300 mg de clindamicina.

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la clindamicina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la clindamicina, recién nacidos, adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias
- Información para prescribir basado en CDS versión 13.0 de Febrero 02 de 2016

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la clindamicina, lincomicina o algún componente de la formulación. Recién nacidos.

Advertencias:

En caso de hipersensibilidad o reacción cutánea severa (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)), se debe suspender la administración e iniciar tratamiento adecuado. No debe utilizarse en el tratamiento de la meningitis. Considerar el diagnóstico de *C. difficile* asociado a diarrea en pacientes que presenten diarrea luego de la administración de clindamicina. Puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal. Administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática o 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:

- **Información para prescribir basado en CDS versión 13.0 de Febrero 02 de 2016**

- **Modificación de Contraindicaciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

#### **Contraindicaciones:**

**Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la clindamicina, lincomicina o algún componente de la formulación. Recién nacidos.**

#### **Advertencias:**

**En caso de hipersensibilidad o reacción cutánea severa (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)), se debe suspender la administración e iniciar tratamiento adecuado. No debe utilizarse en el tratamiento de la meningitis. Considerar el diagnóstico de C. difficile asociado a diarrea en pacientes que presenten diarrea luego de la administración de clindamicina. Puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal. Administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal.**

#### **3.4.9. GALVUS® 50 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 19988550  
Radicado : 2016018843  
Fecha : 16/02/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 50mg de Vildagliptina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Galvus está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (su), una tiazolidindiona (tzd) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. Galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9. en triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia



Contraindicaciones: Galvus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales i-iii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo.

La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de galvus en dichos pacientes.

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales i-iii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de galvus en dichos pacientes.

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:

- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0791-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0791-s
- Modificación de reacciones adversas relacionadas con notificación espontánea y literatura

Reacciones adversas notificadas espontáneamente y casos publicados en la literatura científica - experiencia desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de



forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento
- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas.
- Artralgia, a veces severa

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

- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0791-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0791-s
- Modificación de Reacciones adversas relacionadas con notificación espontánea y literatura, las cuales en adelante figurarán:

**Reacciones adversas notificadas espontáneamente y casos publicados en la literatura científica - experiencia desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)**

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

**Hepatitis reversible al retirar el tratamiento**  
**Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas.**  
**Artralgia, a veces severa**

### 3.4.10. REMERON® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19907941  
 Radicado : 2016018701  
 Fecha : 16/02/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 30mg de Mirtazapina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes. Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOS).

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

- Modificación de Contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir 12-2015

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.

Uso concomitante de Mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (iMAOs).

Advertencias:

Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años. Durante el uso postmercado de Mirtazapina, casos de prolongación del QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina, han sido reportados. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el QTc.

Precauciones de Uso:

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

No se deberá utilizar Remeron® en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas.

Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. En la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, están en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Una meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Una supervisión regular de los pacientes y, en particular aquellos de alto riesgo debe acompañar la terapia con antidepresivos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, solo las más pequeñas cantidades de Remeron® tabletas recubiertas deben ser dadas al paciente, en consistencia con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

#### Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con Remeron® puede ocurrir depresión de la médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis.

La depresión de médula ósea puede aparecer después de 4-6 semanas de tratamiento y por lo general es reversible al finalizarlo. Sin embargo, en casos muy raros la granulocitosis puede ser fatal. Rara vez se ha informado agranulocitosis reversible en los estudios clínicos realizados con Remeron®.

En el periodo posmarketing muy rara vez se han informado casos de agranulocitosis con Remeron®, en su mayoría reversibles pero en algunos casos fatal. Todos los casos fatales involucraron pacientes mayores de 65 años. El médico deberá estar alerta ante síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; ante la aparición de dichos síntomas, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma.

## Ictericia

Se debe discontinuar el tratamiento si hay ictericia.

## Condiciones que necesitan supervisión

Se requiere una dosificación cuidadosa, así como también un monitoreo regular y estricto, en pacientes con:

- Epilepsia y síndrome orgánico cerebral; de la experiencia clínica surge que raramente se producen crisis en pacientes tratados con Mirtzapina oral, como con otros antidepresivos, Remeron® debe ser iniciado cuidadosamente en pacientes que tienen una historia de convulsiones. El tratamiento debe discontinuarse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones, o donde haya un incremento en la frecuencia de convulsión.
- Insuficiencia hepática: Después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtzapina, el clearance de mirtzapina fue disminuido en aproximadamente el 35% en pacientes con falla hepática moderada o media, en comparación con sujetos con función hepática normal. La concentración promedio en plasma de mirtzapina se disminuyó en cerca del 55%.
- Insuficiencia renal: Después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtzapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $10\text{ml/min} \leq \text{clearance de creatinina} < 40\text{ ml/min}$ ) y grave ( $\text{clearance de creatinina} \geq 10\text{ml/min}$ ) el clearance de mirtzapina se disminuyó en cerca del 30% y 50%, respectivamente, en comparación con sujetos normales. La concentración promedio en plasma de mirtzapina fue aumentada en 55% y 115%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal media ( $40\text{ ml/min} \leq \text{clearance de creatinina} < 80\text{ ml/min}$ ) en comparación con el grupo control.
- Cardiopatías como trastornos de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, casos en los cuales se deberán tomar las precauciones normales y administrar cuidadosamente medicación concomitante.
- Hipotensión.
- Diabetes mellitus: En pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glicémico. Puede necesitarse un ajuste en la dosis de insulina y/o de hipoglicémicos orales y se recomienda un monitoreo regular.

Asimismo, al igual que con otros antidepresivos, se deberá tener en cuenta lo siguiente:



- Puede ocurrir agravamiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse.
- Cuando se trata la fase depresiva de la psicosis maníaco-depresiva, ésta puede transformarse en fase maníaca, Pacientes con una historia de manía/hipomanía deben ser monitoreados regularmente. La mirtazapina debe discontinuarse en cualquier paciente que entre en fase maníaca.
- Si bien Remeron® no produce adicción, la experiencia posmarketing muestra que la interrupción abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síntomas de abstinencia. En su mayoría, las reacciones de abstinencia son leves. Entre los diversos síntomas de abstinencia informados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se han informado como síntomas de abstinencia, se deberá tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda discontinuar el tratamiento con Mirtazapina en forma gradual.
- Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones en la micción como Hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulocerrado y con aumento en la presión intraocular (aunque hay una pequeña probabilidad de problemas con Remeron®, por su muy débil actividad anticolinérgica).
- Acatisia/ Inquietud psicomotora: El uso de antidepresivos ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o inquietante, y necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Es más probable que esto ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el incremento de la dosis puede ser perjudicial
- El efecto de Remeron® (Mirtazapina) sobre el intervalo de la onda QTC fue evaluado en un ensayo clínico, aleatorizado y placebo controlado de Moxifloxacina, involucrando 54 voluntarios sanos, usando análisis de exposición/ respuesta. Este ensayo reveló que tanto la dosis de Mirtazapina de 45 mg (terapéutica) y 75 mg (supraterapéuticas), no afectaron el intervalo de la onda QTC de forma clínicamente significativa.
- Debe tenerse precaución cuando se prescribe Remeron® en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QTc.
- Hiponatremia



Se ha reportado muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos de los que se sabe producen hiponatremia.

#### – Síndrome Serotoninérgico

Interacción con sustancias activas serotoninérgicas: El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando son utilizados concomitantemente inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) con otras sustancias activas serotoninérgicas. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles rápidas fluctuaciones de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y gitación extrema que progresa a delirio y coma.

Se recomienda tener precaución y un monitoreo clínico regular cuando estas sustancias son combinadas con mirtazapina. El tratamiento con Remeron® debe descontinuarse si dichos eventos ocurren y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. Desde la experiencia postmercado aparece que el síndrome serotoninérgico ocurre muy raramente en pacientes tratados solo con Remeron®.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son a menudo más sensibles, especialmente con respecto a los efectos indeseables de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con Remeron® administrado de forma oral, no han sido reportados efectos indeseables más a menudo en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

#### – Lactosa

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.

**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:

- Información para prescribir 12-2015
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

#### Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a la Mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.  
Uso concomitante de Mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa**

**Advertencias:**

**Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años. Durante el uso postmercado de Mirtazapina, casos de prolongación del QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina, han sido reportados. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el QTc.**

**Precauciones de uso:**

**Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:**

**No se deberá utilizar REMERON® en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.**

**Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:**

**La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. En la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.**

**Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, están en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un**

**aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años de edad.**

**Una supervisión regular de los pacientes y, en particular aquellos de alto riesgo debe acompañar la terapia con antidepresivos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.**

**Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, solo las más pequeñas cantidades de Remeron® tabletas recubiertas deben ser dadas al paciente, en consistencia con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.**

#### **Depresión de la médula ósea:**

**Durante el tratamiento con Remeron® puede ocurrir depresión de la médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. La depresión de médula ósea puede aparecer después de 4-6 semanas de tratamiento y por lo general es reversible al finalizarlo. Sin embargo, en casos muy raros la agranulocitosis puede ser fatal. Rara vez se ha informado agranulocitosis reversible en los estudios clínicos realizados con Remeron®. En el periodo posmarketing muy rara vez se han informado casos de agranulocitosis con Remeron®, en su mayoría reversibles pero en algunos casos fatal. Todos los casos fatales involucraron pacientes mayores de 65 años. El médico deberá estar alerta ante síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; ante la aparición de dichos síntomas, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma.**

#### **Ictericia:**

**Se debe discontinuar el tratamiento si hay ictericia.**

#### **Condiciones que necesitan supervisión:**

**Se requiere una dosificación cuidadosa, así como también un monitoreo regular y estricto, en pacientes con:**

**– Epilepsia y síndrome orgánico cerebral; de la experiencia clínica surge que raramente se producen crisis en pacientes tratados con Mirtazapina oral, como con otros antidepresivos, Remeron® debe ser iniciado cuidadosamente en**

pacientes que tienen una historia de convulsiones. El tratamiento debe discontinuarse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones, o donde haya un incremento en la frecuencia de convulsión.

– Insuficiencia hepática: Después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtazapina, el clearance de mirtazapina fue disminuido en aproximadamente el 35% en pacientes con falla hepática moderada o media, en comparación con sujetos con función hepática normal. La concentración promedio en plasma de mirtazapina se disminuyó en cerca del 55%.

– Insuficiencia renal: Después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $10\text{ml/min} \leq \text{clearance de creatinina} < 40\text{ ml/min}$ ) y grave ( $\text{clearance de creatinina} \geq 10\text{ml/min}$ ) el clearance de mirtazapina se disminuyó en cerca del 30% y 50%, respectivamente, en comparación con sujetos normales. La concentración promedio en plasma de mirtazapina fue aumentada en 55% y 115%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal media ( $40\text{ ml/min} \leq \text{clearance de creatinina} < 80\text{ ml/min}$ ) en comparación con el grupo control.

– Cardiopatías como trastornos de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, casos en los cuales se deberán tomar las precauciones normales y administrar cuidadosamente medicación concomitante.

– Hipotensión.

– Diabetes mellitus: En pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glicémico. Puede necesitarse un ajuste en la dosis de insulina y/o de hipoglicémicos orales y se recomienda un monitoreo regular.

Asimismo, al igual que con otros antidepresivos, se deberá tener en cuenta lo siguiente:

– Puede ocurrir agravamiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse.

– Cuando se trata la fase depresiva de la psicosis maníaco-depresiva, ésta puede transformarse en fase maníaca, Pacientes con una historia de anía/hipomanía deben ser monitoreados regularmente. La mirtazapina debe discontinuarse en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

– Si bien Remeron® no produce adicción, la experiencia posmarketing muestra que la interrupción abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síntomas de abstinencia. En su mayoría, las reacciones de abstinencia son leves. Entre los diversos síntomas de abstinencia informados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se han informado como síntomas de abstinencia, se deberá tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad



subyacente. Se recomienda discontinuar el tratamiento con Mirtazapina en forma gradual.

– Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones en la micción como Hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulocerrado y con aumento en la presión intraocular (aunque hay una pequeña probabilidad de problemas con Remeron®, por su muy débil actividad anticolinérgica).

– Acatisia/ Inquietud psicomotora: El uso de antidepresivos ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o inquietante, y necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Es más probable que esto ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el incremento de la dosis puede ser perjudicial.

– El efecto de Remeron® (Mirtazapina) sobre el intervalo de la onda QTC fue evaluado en un ensayo clínico, aleatorizado y placebo controlado de Moxifloxacina, involucrando 54 voluntarios sanos, usando análisis de exposición/ respuesta. Este ensayo reveló que tanto la dosis de Mirtazapina de 45 mg (terapéutica) y 75 mg (supraterapéuticas), no afectaron el intervalo de la onda QTC de forma clínicamente significativa.

– Debe tenerse precaución cuando se prescribe Remeron® en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QTc.

– Hiponatremia

Se ha reportado muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos de los que se sabe producen hiponatremia.

– Síndrome Serotoninérgico

Interacción con sustancias activas serotoninérgicas: El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando son utilizados concomitantemente inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) con otras sustancias activas serotoninérgicas. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles rápidas fluctuaciones de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresa a delirio y coma.

Se recomienda tener precaución y un monitoreo clínico regular cuando estas sustancias son combinadas con mirtazapina. El tratamiento con Remeron® debe discontinuarse si dichos eventos ocurren y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. Desde la experiencia postmercado aparece que el síndrome serotoninérgico ocurre muy raramente en pacientes tratados solo con Remeron®.

– Pacientes de edad avanzada



Los pacientes de edad avanzada son a menudo más sensibles, especialmente con respecto a los efectos indeseables de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con Remeron® administrado de forma oral, no han sido reportados efectos indeseables más a menudo en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

– Lactosa

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deberán tomar este medicamento.

**3.4.11. GALVUS® MET 50/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA**  
**GALVUS® MET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA**  
**GALVUS® MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA**

Expediente : 20003706 / 1998393 / 19998394  
 Radicado : 2016018825 / 2016018831 / 2016018836  
 Fecha : 16/02/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 50mg de Vildagliptina + 500mg de Metformina  
 Cada comprimido contiene 50mg de Vildagliptina + 850mg de Metformina  
 Cada comprimido contiene 50mg de Vildagliptina + 1000mg de Metformina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: galvus® met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal: galvus<sup>®</sup> met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardiaca congestiva: galvus<sup>®</sup> met está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que necesiten tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica: galvus<sup>®</sup> met está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda crónica. Incluida la cetoacidosis diabética con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas advertencias y precauciones:

Galvus<sup>®</sup> met no es sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo i o con cetoacidosis diabética.

Vildagliptina:

Disfunción hepática:

No recomienda la administración de vildagliptina a pacientes con insuficiencia hepática. Como pueden ser aquellos que presentan cifras de alt o ast más de 2.5 veces mayores que el límite superior de la normalidad con anterioridad al tratamiento.

Supervisión de las enzimas hepática:

Se han comunicado casos inusuales de disfunción hepática (incluida la hepatitis) con la vildagliptina. En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con galvus<sup>®</sup> met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con galvus<sup>®</sup> met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con galvus<sup>®</sup> met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (ISN). Los pacientes que manifiesten ictericia otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento galvus<sup>®</sup> met y consultar inmediatamente al médico. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de a función hepática, no se debe volver a administrar galvus<sup>®</sup> met.

Galvus<sup>®</sup> met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases funcionales i-ii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) preexistentes en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de que no se recomienda su administración en dichos pacientes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo conexos. Como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prologado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, a insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

Diagnóstico de acidosis láctica:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los datos diagnósticos de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato  $>5\text{mmol/l}$  y un aumento del desequilibrio aniónico (anión gap) y del cociente lactato/piruvato, ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal:

El clorhidrato o de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de galvus<sup>®</sup> met debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis con la que se logra un efecto satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal. Como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos. Antes de iniciar la administración de galvus<sup>®</sup> met se debe evaluar la función renal, las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes función renal normal y al menos dos o cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración norma y en los sujetos ancianos. Además si se prevé que el

paciente pueda sufrir disfunción renal se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina:

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular:

Se debe suspender temporalmente la administración de galvus<sup>®</sup> met en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. Los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderán temporalmente el tratamiento con galvus<sup>®</sup> met antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudara hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

Estados hipóxicos:

El choque (shock) cardiovascular, a insuficiencia cardiaca congestiva aguda, e infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con galvus<sup>®</sup> met.

Intervenciones quirúrgicas:

La administración de galvus<sup>®</sup> met debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de bebidas alcohólicas:

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo galvus<sup>®</sup> met.

Disfunción hepática:

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general no debe administrarse galvus<sup>®</sup> met a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.



#### Concentraciones de vitamina b12:

En un 70% de los pacientes, la metformina de galvus® met se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina b12 sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina b12. En los pacientes tratados con galvus® met es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifestada. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción de vitamina b12 o calcio) son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina por debajo de lo normal. En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina como mínimo cada dos o tres años.

#### Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con galvus®met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cétoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de galvus®met y adoptar medidas adecuadas.

#### Hipoglucemia:

Los pacientes en monoterapia con galvus® met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

#### Pérdida de control de la glucemia:

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con galvus®met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio se puede volver a administrar Galvus®Met.

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:



- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s
- Modificación de Reacciones adversas de notificación espontánea y literatura

Reacciones adversas notificadas espontáneamente y casos publicados en la literatura científica - experiencia desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus Met e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento.
- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas.
- Artralgia, a veces severa

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

- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s
- Modificación de Reacciones adversas de notificación espontánea y literatura las cuales en adelante figurarán:

**Reacciones adversas notificadas espontáneamente y casos publicados en la literatura científica - experiencia desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)**

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus Met e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento.
- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas.
- Artralgia, a veces severa

**3.4.12. NEURONTIN® 300 mg CAPSULAS**  
**NEURONTIN® 400 mg CAPSULAS**  
**NEURONTIN® 600 mg**  
**NEURONTIN® 800 mg**

Expediente : 20006313 / 20006314 / 19905371 / 19905370  
 Radicado : 2016020696 / 2016020698 / 2016020700 / 2016020701  
 Fecha : 19/02/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

**Composición:**

Cada cápsula contiene 300 mg de Gabapentina  
 Cada cápsula contiene 400 mg de Gabapentina  
 Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Gabapentina  
 Cada tableta recubierta contiene 800 mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura, Tableta Recubierta

Indicaciones: Anticonvulsivante, útil como alternativa y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes. Y adyuvante en el manejo del dolor neuropático.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Nuevas advertencias: Embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en crisis de ausencia puede exacerbar estas en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente su administración, rash Cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress). Trastornos neuropsiquiátricos y comportamientos e ideación suicida. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Nuevas precauciones: la interrupción abrupta de los anticonvulsivantes en los pacientes epilépticos puede precipitar un status epiléptico. El tratamiento concomitantemente con morfina, pueden causar un incremento en las concentraciones de gabapentina. Puede producir mareos y somnolencia, lo que podría incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas).

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:

- Información para prescribir basada en CDS versión 17.0 de Enero 07 de 2016

- Modificación de advertencias.

Nuevas advertencias:

**Embarazo y Lactancia.** Puede exacerbar las crisis de ausencia en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente su administración. Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se requiere evaluación médica inmediata en caso de fiebre o linfadenopatía. Descontinuar tratamiento en caso de anafilaxia y buscar atención médica inmediata. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamientos e ideación suicida. Puede producir somnolencia, deben evitarse actividades que requieran ánimo vigilante y el manejo de vehículos.

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

- Información para prescribir basada en CDS versión 17.0 de Enero 07 de 2016
- Modificación de advertencias las cuales en adelante figurarán:

**Advertencias:**

**Embarazo y Lactancia.** Puede exacerbar las crisis de ausencia en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente su administración. Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se requiere evaluación médica inmediata en caso de fiebre o linfadenopatía. Descontinuar tratamiento en caso de anafilaxia y buscar atención médica inmediata. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamientos e ideación suicida. Puede producir somnolencia, deben evitarse actividades que requieran ánimo vigilante y el manejo de vehículos.

### 3.4.13. ANORO ELLIPTA

Expediente : 20073341  
 Radicado : 2016019767  
 Fecha : 18/02/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Bromuro de Umeclidinio equivalente a Umeclidinio 55.00 mcg, Vilanterol trifrenatato equivalente a Vilanterol 22.00mcg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Anoro ellipta<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Anoro ellipta<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con alergia grave a la proteína de la leche. Precauciones y advertencias: el uso de anoro ellipta<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes. Anoro ellipta<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No debe ser utilizado para el alivio de síntomas agudos, esto es como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben ser tratados con un broncodilatador de corta acción inhalado. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para el alivio de los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. Al igual que con otros tratamientos inhalados, la administración de anoro ellipta<sup>®</sup> puede producir broncoespasmo paradójico que podría poner en peligro la vida. El tratamiento con anoro ellipta<sup>®</sup> debe discontinuarse en caso de ocurrir broncoespasmo paradójico y, de ser necesario, se debe instituir un tratamiento alternativo. Se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias, ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de agentes simpaticomiméticos y antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo anoro ellipta<sup>®</sup> por lo tanto, anoro ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Consistentemente con su actividad antimuscarínica, anoro ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 de acción prolongada (LABA). Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

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 reacciones adversas y precauciones.
- Inserto versión GDS04/IPI05 del 30 de Junio de 2015
- Información para prescribir versión GDS04/IPI05 del 30 de Junio de 2015

Nuevas reacciones adversas y precauciones

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

El perfil de seguridad de ANORO ELLIPTA se basa en aproximadamente 3000 pacientes con EPOC, quienes recibieron dosis de umeclidinio/vilanterol 62.5/25 microgramos o mayores hasta por un año durante los estudios clínicos. Esto incluye aproximadamente 1600 pacientes que recibieron 62.5/25 microgramos y aproximadamente 1300 pacientes que recibieron 125/25 microgramos; ambas una vez al día.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se presentan por clase de sistemas y órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ).

| <b>MedDRA<br/>Clase de sistemas y<br/>órganos</b>      | <b>Reacción(es) adversa(s)</b>  | <b>Frecuencia</b>                         |
|--|---|---|
| Infecciones e<br>infestaciones                         | Infecciones de vías urinarias<br>Sinusitis<br>Nasofaringitis<br>Faringitis<br>Infecciones de vías respiratorias superiores. | Común<br>Común<br>Común<br>Común<br>Común |
| Trastornos cardiacos                                   | Fibrilación auricular<br>Taquicardia supraventricular<br>Taquicardia  | Poco común<br>Poco común<br>Poco común    |
| Trastornos respiratorios,<br>torácicos y mediastínicos | Tos<br>Dolor orofaríngeo  | Común<br>Común                            |
| Trastornos<br>gastrointestinales                       | Estreñimiento<br>Boca seca  | Común<br>Común                            |

#### Datos posteriores a la comercialización

| <b>MedDRA<br/>Clase de sistemas y<br/>órganos</b> | <b>Reacción(es) adversa(s)</b>  | <b>Frecuencia</b>      |
|---|---|------------------------|
| Trastornos del sistema<br>inmune                  | Reacciones de hipersensibilidad<br>incluyendo:<br><br>Exantema<br><br>Anafilaxia, angioedema, y urticaria | Poco común<br><br>Raro |
| Trastornos psiquiátricos                          | Ansiedad  | Poco común             |



|   |                      |                          |
|---|----------------------|--------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                       | Temblor<br>Disgeusia | Poco común<br>Poco común |
| Trastornos cardiacos                                  | Palpitaciones        | Poco común               |
| Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo | Espasmos musculares  | Poco común               |

Precauciones especiales para su uso:

Almacenar a menos de 30°C. Si se almacena en el refrigerador, permita que el inhalador recupere la temperatura ambiente por un mínimo de una hora antes de usarse.

**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 Reacciones adversas las cuales en adelante figurarán:**

**Reacciones adversas:**

**Datos de estudios clínicos**

El perfil de seguridad de ANORO ELLIPTA se basa en aproximadamente 3000 pacientes con EPOC, quienes recibieron dosis de umeclidinio/vilanterol 62.5/25 microgramos o mayores hasta por un año durante los estudios clínicos. Esto incluye aproximadamente 1600 pacientes que recibieron 62.5/25 microgramos y aproximadamente 1300 pacientes que recibieron 125/25 microgramos; ambas una vez al día.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se presentan por clase de sistemas y órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ).

| <b>MedDRA</b><br>Clase de sistemas y órganos        | Reacción(es) adversa(s)   | Frecuencia                                |
|---|---|---|
| Infecciones e<br>infestaciones                      | Infecciones de vías urinarias<br>Sinusitis<br>Nasofaringitis<br>Faringitis<br>Infecciones de vías respiratorias superiores. | Común<br>Común<br>Común<br>Común<br>Común |
| Trastornos cardiacos                                | Fibrilación auricular<br>Taquicardia supraventricular<br>Taquicardia  | Poco común<br>Poco común<br>Poco común    |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos<br>Dolor orofaríngeo  | Común<br>Común                            |
| Trastornos gastrointestinales                       | Estreñimiento<br>Boca seca  | Común<br>Común                            |

### Datos posteriores a la comercialización

| <b>MedDRA</b><br>Clase de sistemas y órganos          | Reacción(es) adversa(s)  | Frecuencia               |
|---|--|--------------------------|
| Trastornos del sistema inmune                         | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo:<br>Exantema<br>Anafilaxia, angioedema, y urticaria | Poco común<br>Raro       |
| Trastornos psiquiátricos                              | Ansiedad   | Poco común               |
| Trastornos del sistema nervioso                       | Temblor<br>Disgeusia   | Poco común<br>Poco común |
| Trastornos cardiacos                                  | Palpitaciones  | Poco común               |
| Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo | Espasmos musculares  | Poco común               |

En cuanto a las Advertencias la Sala considera que se debe incluir el riesgo de Hipocalcemia e hiperglicemia y en consecuencia ajustar el inserto.

**3.4.14. GIOTRIF 20 mg  
GIOTRIF 30 mg  
GIOTRIF 40 mg  
GIOTRIF 50 mg**

Expediente : 20066634 / 20093590 / 20093591 / 20093592  
 Radicado : 2016019269 / 2016019275 / 2016019278 / 2016019280  
 Fecha : 17/02/2016  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene Afatinib 20 mg  
 Cada tableta recubierta contiene Afatinib 30 mg  
 Cada tableta recubierta contiene Afatinib 40 mg  
 Cada tableta recubierta contiene Afatinib 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico con mutación(ES) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al afatinib o a cualquiera de los componentes del medicamento.

**Advertencias y precauciones:**

- Mutaciones del EGFR: al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas

**- Diarrea:**

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones, se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

**- Eventos adversos cutáneos:**

Se ha informado la ocurrencia de rash/acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

- Lactosa:

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

- Uso pediátrico:

La seguridad y la eficacia de afatinib en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto, su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

- Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición de afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como diarrea, rash/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más detallado en pacientes con estos factores de riesgo.

Advertencias: insuficiencia hepática:

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) o moderada (child pugh b) por lo tanto, no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (child pugh c) y su uso en esta población no se recomienda.

- Insuficiencia renal:

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo, los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento con afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Reacciones adversas:

- diarrea
- rash / acné
- estomatitis
- alteración de las uñas

Interacciones:

El afatinib se excreta, en su mayoría, de forma inalterada y su dependencia de las enzimas cyp450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto, no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por éstas u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, afatinib no inhibe ni induce las enzimas cyp450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) de afatinib en un 47.6% sin que se afecte el TMAX.

El uso simultáneo de afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína p (gp-p) puede conducir a una mayor exposición a afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos. **dosificación y grupo etario:** en pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la dosis recomendada de afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un egfr-tki.

Para los pacientes con cpnm que recibieron tratamiento previo con un egfr-tki, la dosis recomendada de afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día.

Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de afatinib de 20 mg una vez al día.

Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día en aquellos pacientes no tratados previamente con egfr-tkis y que toleren bien la dosis de afatinib de 40 mg.

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

- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales.
- Inserto versión No. 20150702
- Información para prescribir versión No. 0281-04 de 02/07/2015

Nuevas contraindicaciones:

Giotrif® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

Evaluación del estado de mutación del EGFR:

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea:



Se ha informado diarrea, incluso diarrea severa, durante el tratamiento con Giotrif®. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presenta dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea severa tengan que interrumpir o reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con Giotrif®. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

#### Eventos adversos cutáneos:

En pacientes tratados con Giotrif® se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Giotrif®.

Los pacientes con reacciones cutáneas severas o prolongadas también pueden requerir la interrupción temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con Giotrif® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos severos.

#### Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, exantema/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

#### Enfermedad pulmonar intersticial (ILD):

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron Giotrif® para el tratamiento del CPCNP. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7 % de pacientes tratados con con Giotrif® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado  $\geq 3$  según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe interrumpir la administración de Giotrif® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, Giotrif® se discontinuará de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario.

#### Insuficiencia hepática severa:

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con Giotrif® en menos del 1 % de los pacientes. En dichos pacientes, existían factores de confusión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La interrupción de la dosis de Giotrif® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe discontinuar el tratamiento con Giotrif® en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática severa mientras reciban dicho fármaco.

#### Queratitis:

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con Giotrif®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. Giotrif® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa y sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

#### Función ventricular izquierda:

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que Giotrif®

provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, Giotrif® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la LVEF, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF al inicio del tratamiento con Giotrif® y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la LVEF.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite inferior del rango normal de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la interrupción o discontinuación del tratamiento con Giotrif®.

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp):

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de Giotrif®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de GIOTRIF® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib.

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

- Inserto versión No. 20150702
- Información para prescribir versión No. 0281-04 de 02/07/2015
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales, las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:**

Giotrif® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

**Advertencias y precauciones especiales:**

**Evaluación del estado de mutación del EGFR:**

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

**Diarrea:**

Se ha informado diarrea, incluso diarrea severa, durante el tratamiento con Giotrif®. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presenta dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea severa tengan que interrumpir o reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con Giotrif®. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

#### Eventos adversos cutáneos:

En pacientes tratados con Giotrif® se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Giotrif®.

Los pacientes con reacciones cutáneas severas o prolongadas también pueden requerir la interrupción temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con Giotrif® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos severos.

#### Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos



adversos mediados por el EGFR, como diarrea, exantema/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

#### Enfermedad pulmonar intersticial (ILD):

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron Giotrif® para el tratamiento del CPCNP. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7 % de pacientes tratados con con Giotrif® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado  $\geq 3$  según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe interrumpir la administración de Giotrif® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, Giotrif® se discontinuará de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario.

#### Insuficiencia hepática severa:

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con Giotrif® en menos del 1 % de los pacientes. En dichos pacientes, existían factores de confusión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La interrupción de la dosis de Giotrif® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe discontinuar el tratamiento con Giotrif® en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática severa mientras reciban dicho fármaco.

#### Queratitis:

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con Giotrif®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. Giotrif® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa y sequedad ocular severa. El uso



de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

#### **Función ventricular izquierda:**

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que Giotrif® provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, Giotrif® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la LVEF, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF al inicio del tratamiento con Giotrif® y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la LVEF.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite inferior del rango normal de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la interrupción o discontinuación del tratamiento con Giotrif®.

#### **Interacciones con la glucoproteína P (P-gp):**

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de Giotrif®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de GIOTRIF® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib.

### **3.4.15 AREDIA 30 MG. VIALES AREDIA® 90 MG. VIAL**

Expediente : 54363 / 226675  
 Radicado : 2016010231 / 2016010234  
 Fecha : 29/01/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

#### **Composición:**

Cada vial contiene 30mg de Pamidronato Disodico Anhidro  
 Cada vial contiene 90mg de Pamidronato Disodico Anhidro

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones: Hipercalcemia producida por tumores, metastasis de hueso y mieloma multiple.

Contraindicaciones: Aredia está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al pamidronato o a otros bisfosfonatos, o a cualquiera de los excipientes de aredia.
- Deficiencia renal
- Niños
- Embarazo
- Lactancia

Precauciones y advertencias:

Generales

Nunca administrar aredia en forma de un bolo intravenoso. Aredia siempre debe diluirse y administrarse por infusión intravenosa lenta.

Es necesario confirmar la hidratación adecuada de los pacientes antes de administrar aredia; esto es particularmente importante en los pacientes tratados con diuréticos.

Después de comenzar el tratamiento con aredia deben medirse los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia, a saber, concentraciones séricas de calcio, fosfato, magnesio y potasio. Los pacientes sometidos previamente a cirugía de la tiroides pueden presentar una predisposición particular a la hipocalcemia debido a un hipoparatiroidismo relativo.

En los pacientes con cardiopatía, sobre todo los ancianos, una sobrecarga salina adicional podría precipitar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). En consecuencia, es necesario evitar una hiperhidratación, particularmente ante un riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síndrome pseudogripal) también podría contribuir a este deterioro.

Los pacientes anémicos, leucocitopénicos o trombocitopénicos requieren una evaluación hematológica regular.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Los bisfosfonatos, incluido aredia, se han asociado con toxicidad renal que se manifiesta con un deterioro de la función renal y posiblemente insuficiencia renal.

Se han notificado casos de deterioro de la función renal que evolucionó a insuficiencia renal y diálisis tras la dosis inicial o una sola dosis de aredia. También se ha señalado un deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal) tras el tratamiento a largo plazo con aredia en pacientes con mieloma múltiple.

Dado que aredia se excreta en forma intacta principalmente por vía renal, puede ser mayor el riesgo de reacciones adversas renales en los pacientes con disfunción renal.

Debido al riesgo de un deterioro clínico importante de la función renal que puede evolucionar a insuficiencia renal, las dosis individuales de aredia no deben ser superiores a 90 mg y debe respetarse el tiempo de infusión.

Se recomienda vigilar la función renal como con todos los bisfosfonatos intravenosos, por ejemplo midiendo la creatinina sérica antes de cada dosis de aredia.

En los pacientes que reciben infusiones frecuentes de aredia durante un periodo prolongado, sobre todo en aquellos con nefropatía preexistente o predisposición a disfunción renal (p.ej. Pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia de origen tumoral), deben medirse los parámetros de laboratorio y clínicos convencionales de la función renal antes de cada dosis de aredia.

En los pacientes con metástasis óseas o mieloma múltiple debe suspenderse la administración de aredia en caso de deterioro de la función renal.

Aredia no debe administrarse junto con otros bisfosfonatos ya que no se han investigado sus efectos combinados.

#### Disfunción hepática

Como no se dispone de datos clínicos en pacientes con disfunción hepática grave, es imposible dar recomendaciones específicas para esta población; en todo caso, se requiere precaución al administrar aredia a estos pacientes.

#### Embarazo y lactancia

Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo en casos de hipercalcemia posiblemente mortal, y la lactancia debe evitarse durante el tratamiento.

#### Suplementos de calcio y vitamina d

En ausencia de hipercalcemia, los pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple, con predisposición a deficiencias de calcio o de vitamina d, así como los pacientes con enfermedad de paget, deben recibir suplementos orales de calcio y vitamina d a fin de minimizar el riesgo de hipocalcemia.

### Osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula se ha descrito fundamentalmente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, entre ellos aredia. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides, y una gran mayoría presentaba signos de infección local, como osteomielitis.

Los datos de farmacovigilancia y la literatura científica sugieren un aumento de la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula en función del tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple), y del estado odontológico (extracción, enfermedad periodontal o traumatismos locales, entre ellos los producidos por prótesis mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una higiene bucal adecuada y someterse a un examen dental con medidas preventivas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar intervenciones odontológicas invasivas, dentro de lo posible. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar este estado.

No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a intervenciones odontológicas. Para definir la estrategia terapéutica para cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

### Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes que reciben un tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Estas fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle, a menudo asociado con radiografías de fracturas por fatiga, varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con aredia que presentan una fractura sostenida de la diáfisis femoral. También se ha informado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa.

Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de suspender el tratamiento con aredia hasta que se efectúe la evaluación del paciente, en función de la valoración individual de los beneficios y riesgos. Aunque

se han notificado casos de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con aredia, no se ha establecido una relación causal con el medicamento.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con aredia, comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura incompleta del fémur.

#### Dolor osteomuscular

Durante la farmacovigilancia se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, y en ocasiones incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos (incluido aredia). El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas fue de un día a varios meses de haber empezado el tratamiento. La mayoría de los pacientes señalaron un alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo presentó una recidiva sintomática tras la reexposición al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto para el usuario versión 2015-PSB/GLC-0745-s
- Información para el prescriptor versión 2015-PSB/GLC-0745-s
- Declaración sucinta BSS 2015-PSB/GLC-0745-s Versión 2.1

Nuevas precauciones y advertencias:

#### Generales

Aredia nunca se debe administrar en forma de bolo intravenoso, sino siempre diluido y en forma de infusión intravenosa lenta.

Antes de administrar Aredia hay que asegurarse de que el paciente esté adecuadamente hidratado. Ello es particularmente importante en los pacientes que reciben un tratamiento diurético.

Una vez iniciado el tratamiento con Aredia se deben vigilar las magnitudes metabólicas convencionales relacionadas con la hipercalcemia, como el calcio, fosfato, magnesio y potasio en suero. Los pacientes que han sido objeto de una intervención tiroidea pueden ser especialmente propensos a padecer hipocalcemia debido al relativo hipoparatiroidismo.



En los pacientes con cardiopatías, sobre todo en los ancianos, la sobrecarga salina adicional puede provocar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). Por lo tanto, se ha de evitar la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síntoma seudogripal) también puede contribuir a dicho deterioro.

Los pacientes con anemia, leucocitopenia o trombocitopenia deben ser objeto de evaluaciones hematológicas periódicas.

Población especial:

Disfunción renal:

Los bisfosfonatos, incluido Aredia, se han asociado a toxicidad renal, que se manifiesta como un deterioro de la función renal y puede dar lugar a una insuficiencia renal. Se ha notificado un deterioro renal, la progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una dosis única de pamidronato disódico (Aredia). También se ha descrito un deterioro de la función renal (incluso insuficiencia renal) en los pacientes con mieloma múltiple que habían recibido un tratamiento con Aredia por tiempo prolongado.

El principio activo de Aredia se elimina inalterado por vía renal, de modo que el riesgo de que se produzcan reacciones renales adversas puede ser mayor en los pacientes con disfunción renal.

Debido al riesgo de deterioro clínicamente significativo de la función renal, que puede progresar y transformarse en insuficiencia renal, las dosis únicas de pamidronato disódico (Aredia) no deben sobrepasar los 90 mg y se ha de respetar la duración recomendada de la infusión intravenosa.

Como en el caso de otros bisfosfonatos intravenosos, se recomienda vigilar la función renal, por ejemplo, mediante la determinación de la creatinina sérica antes de cada dosis de Aredia.

En los pacientes que reciben infusiones frecuentes de Aredia por tiempo prolongado, especialmente si ya padecen una enfermedad renal o son propensos a la disfunción renal (como los aquejados de mieloma múltiple o de hipercalcemia inducida por tumor), se deben evaluar las magnitudes clínicas y de laboratorio convencionales de la función renal antes de administrar cada dosis de Aredia.

En los pacientes tratados con Aredia contra las metástasis óseas o el mieloma múltiple debe suspenderse la dosis si la función renal se ha deteriorado.

Aredia no debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues se desconocen los efectos combinados.

Disfunción hepática:

Como no se dispone de datos clínicos en pacientes con disfunción hepática severa, es imposible formular recomendaciones específicas para esta población; en todo caso, se requiere precaución al administrar Aredia a estos pacientes.

Embarazo y lactancia:

Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo en casos de hipercalcemia potencialmente mortal, y debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.

Suplementos de calcio y de vitamina D:

En ausencia de hipercalcemia, los pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple, que corren riesgo de padecer una deficiencia de calcio o de vitamina D, así como los pacientes con osteítis deformante (enfermedad ósea de Paget), deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D por vía oral a fin de reducir al mínimo el riesgo de hipocalcemia.

Osteonecrosis:

Osteonecrosis de la mandíbula:

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, principalmente en enfermos de cáncer tratados con bisfosfonatos, incluido Aredia. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides.

Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica indican una mayor frecuencia de notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y la situación odontológica (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

En la medida de lo posible, dichos pacientes deben evitar los procedimientos dentales lesivos mientras sigan en tratamiento. Una intervención quirúrgica odontológica puede agravar la osteonecrosis de la mandíbula surgida durante el tratamiento con bisfosfonatos. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá guiar el plan terapéutico de cada paciente tras efectuar un balance de los beneficios y los riesgos para la persona.

#### Osteonecrosis en otras regiones anatómicas:

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras regiones anatómicas, como la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en adultos con cáncer que recibían tratamiento con bisfosfonatos, incluido Aredia.

#### Fracturas atípicas del fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Aredia que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Si se sospecha que el paciente tiene una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Aredia hasta que se efectúe la evaluación de dicha persona tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Aredia, aún no se ha confirmado su relación de causalidad con el medicamento.

Durante el tratamiento con Aredia se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

#### Dolor osteomuscular:

Con el uso posterior a la aprobación del producto se ha notificado dolor óseo, articular o muscular severo y a veces incapacitante en pacientes tratados con bisfosfonatos,

incluido Aredia. Los síntomas pueden aparecer de un día a varios meses después del inicio del tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentaron alivio sintomático tras la retirada del tratamiento. En algunos casos, los síntomas reaparecieron cuando se les volvió a administrar el mismo u otro bisfosfonato

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

Desde la aprobación de Aredia se han comunicado las reacciones adversas que se detallan a continuación, tanto a través de notificaciones espontáneas de casos como mediante casos publicados en la literatura médica. Como dichas reacciones proceden de comunicaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida) ni establecer una relación causal con el medicamento administrado. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se clasifican por orden decreciente de frecuencia.

Trastornos oculares: inflamación orbitaria, neuritis óptica.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: síndrome de dificultad respiratoria aguda (también conocido como «síndrome de distrés respiratorio del adulto» o ARDS), neumopatía intersticial.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: dolor óseo, articular o muscular severo y a veces incapacitante, osteonecrosis de la mandíbula. Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos (reacción adversa de la clase farmacológica), incluido Aredia.

Trastornos renales y urinarios: trastornos tubulares renales, nefritis tubulointersticial y glomerulonefropatía.

Descripción de reacciones adversas específicas (características de esta clase de fármacos):

Fibrilación auricular: En un ensayo clínico, cuando se compararon los efectos del ácido zoledrónico (4 mg) con los del pamidronato (90 mg), el número de eventos adversos de fibrilación auricular fue mayor en el grupo del pamidronato (12/556, 2,2%) que en el del ácido zoledrónico (3/563, 0,5%). En unos pocos estudios con otros bisfosfonatos también se han comunicado casos aislados de una mayor frecuencia de fibrilación auricular. Se desconoce el mecanismo de esta mayor frecuencia de fibrilación auricular de los estudios aislados con algunos bisfosfonatos, incluido Aredia.



### Osteonecrosis de la mandíbula:

Se han notificado casos de osteonecrosis (sobre todo de las mandíbulas, pero también en otros huesos, como la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo), principalmente en enfermos de cáncer tratados con bisfosfonatos, incluido Aredia. Muchos de esos pacientes presentaban signos de infección local, como osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes oncológicos que habían sido objeto de extracciones dentales u otras intervenciones odontológicas. La osteonecrosis de las mandíbulas comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, un diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej.: quimioterapia, radioterapia, antiangiogénicos y corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej.: anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar la intervención quirúrgica odontológica, pues la recuperación puede ser lenta. Los datos indican una mayor frecuencia de notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

### Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no señalan que haya riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad para la función reproductora.

### Estudios de toxicidad

El pamidronato ejerce efectos directos (citotóxicos) en órganos con abundante irrigación sanguínea, especialmente en los riñones tras la exposición intravenosa.

### Toxicidad para la función reproductora:

El pamidronato no produjo efectos adversos en la función reproductora de las ratas macho y hembra a las que se administraron por vía oral dosis de hasta 150 mg/kg al día, aunque se observaron partos prolongados y anómalos. Los estudios de administración de bolos intravenosos a ratas y conejos indican que el pamidronato produce toxicidad materna y efectos embriofetales cuando se administra durante la organogénesis en dosis 0,6 a 8,3 veces superiores a la mayor dosis humana que se recomienda para la infusión intravenosa única. Se ha visto que el pamidronato puede atravesar la placenta de las ratas y que la administración tanto oral como intravenosa ha producido acentuados efectos maternos, así como embriofetales no teratógenos en las ratas y los conejos, como prolongación del parto asociada a distocia o alteraciones esqueléticas de los fetos. Los efectos maternos adversos han estado asociados a hipocalcemia farmacógena, la cual también podría haber sido la causa de dichos efectos. No se han observado efectos teratógenos.



Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea y de allí se liberan lentamente durante semanas o años. El grado de incorporación de bisfosfonato al hueso adulto y, por consiguiente, la cantidad de bisfosfonato disponible para reingresar en la circulación general, es directamente proporcional a la dosis total y al tiempo de uso del bisfosfonato. Aunque se tienen muy pocos datos sobre el riesgo fetal en humanos, se sabe que los bisfosfonatos causan daños fetales en los animales, y los datos en animales revelan que la incorporación de bisfosfonatos al hueso fetal es mayor que la incorporación al hueso materno.

En un estudio en ratas lactantes se observó que el pamidronato pasa a la leche materna.

Poder mutágeno:

No se ha visto que el pamidronato tenga poder mutágeno en los diversos estudios convencionales de genotoxicidad in vitro e in vivo.

Poder cancerígeno:

No se ha visto que el pamidronato tenga poder cancerígeno en los estudios de carcinogénesis con administración por vía oral a roedores.

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

- Inserto para el usuario versión 2015-PSB/GLC-0745-s
- Información para el prescriptor versión 2015-PSB/GLC-0745-s
- Declaración sucinta BSS 2015-PSB/GLC-0745-s Versión 2.1
- Modificación de Precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados
- Información farmacológica relacionada con Datos sobre toxicidad preclínica

Los cuales en adelante figurarán:

Precauciones y advertencias:

Generales

**Aredia nunca se debe administrar en forma de bolo intravenoso, sino siempre diluido y en forma de infusión intravenosa lenta.**

**Antes de administrar Aredia hay que asegurarse de que el paciente esté adecuadamente hidratado. Ello es particularmente importante en los pacientes que reciben un tratamiento diurético.**

**Una vez iniciado el tratamiento con Aredia se deben vigilar las magnitudes metabólicas convencionales relacionadas con la hipercalcemia, como el calcio, fósforo, magnesio y potasio en suero. Los pacientes que han sido objeto de una intervención tiroidea pueden ser especialmente propensos a padecer hipocalcemia debido al relativo hipoparatiroidismo.**

**En los pacientes con cardiopatías, sobre todo en los ancianos, la sobrecarga salina adicional puede provocar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). Por lo tanto, se ha de evitar la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síntoma seudogripal) también puede contribuir a dicho deterioro.**

**Los pacientes con anemia, leucocitopenia o trombocitopenia deben ser objeto de evaluaciones hematológicas periódicas.**

**Población especial:**

**Disfunción renal:**

**Los bisfosfonatos, incluido Aredia, se han asociado a toxicidad renal, que se manifiesta como un deterioro de la función renal y puede dar lugar a una insuficiencia renal. Se ha notificado un deterioro renal, la progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una dosis única de pamidronato disódico (Aredia). También se ha descrito un deterioro de la función renal (incluso insuficiencia renal) en los pacientes con mieloma múltiple que habían recibido un tratamiento con Aredia por tiempo prolongado.**

**El principio activo de Aredia se elimina inalterado por vía renal, de modo que el riesgo de que se produzcan reacciones renales adversas puede ser mayor en los pacientes con disfunción renal.**

**Debido al riesgo de deterioro clínicamente significativo de la función renal, que puede progresar y transformarse en insuficiencia renal, las dosis únicas de**

**pamidronato disódico (Aredia) no deben sobrepasar los 90 mg y se ha de respetar la duración recomendada de la infusión intravenosa.**

**Como en el caso de otros bisfosfonatos intravenosos, se recomienda vigilar la función renal, por ejemplo, mediante la determinación de la creatinina sérica antes de cada dosis de Aredia.**

**En los pacientes que reciben infusiones frecuentes de Aredia por tiempo prolongado, especialmente si ya padecen una enfermedad renal o son propensos a la disfunción renal (como los aquejados de mieloma múltiple o de hipercalcemia inducida por tumor), se deben evaluar las magnitudes clínicas y de laboratorio convencionales de la función renal antes de administrar cada dosis de Aredia.**

**En los pacientes tratados con Aredia contra las metástasis óseas o el mieloma múltiple debe suspenderse la dosis si la función renal se ha deteriorado.**

**Aredia no debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues se desconocen los efectos combinados.**

#### **Disfunción hepática:**

**Como no se dispone de datos clínicos en pacientes con disfunción hepática severa, es imposible formular recomendaciones específicas para esta población; en todo caso, se requiere precaución al administrar Aredia a estos pacientes.**

#### **Embarazo y lactancia:**

**Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo en casos de hipercalcemia potencialmente mortal, y debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.**

#### **Suplementos de calcio y de vitamina D:**

**En ausencia de hipercalcemia, los pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple, que corren riesgo de padecer una deficiencia de calcio o de vitamina D, así como los pacientes con osteítis deformante (enfermedad ósea de Paget), deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D por vía oral a fin de reducir al mínimo el riesgo de hipocalcemia.**

#### **Osteonecrosis:**

#### **Osteonecrosis de la mandíbula:**

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, principalmente en enfermos de cáncer tratados con bisfosfonatos, incluido Aredia. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides.

Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica indican una mayor frecuencia de notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y la situación odontológica (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

En la medida de lo posible, dichos pacientes deben evitar los procedimientos dentales lesivos mientras sigan en tratamiento. Una intervención quirúrgica odontológica puede agravar la osteonecrosis de la mandíbula surgida durante el tratamiento con bisfosfonatos. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá guiar el plan terapéutico de cada paciente tras efectuar un balance de los beneficios y los riesgos para la persona.

#### Osteonecrosis en otras regiones anatómicas:

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras regiones anatómicas, como la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en adultos con cáncer que recibían tratamiento con bisfosfonatos, incluido Aredia.

#### Fracturas atípicas del fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas

fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Aredia que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Si se sospecha que el paciente tiene una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Aredia hasta que se efectúe la evaluación de dicha persona tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Aredia, aún no se ha confirmado su relación de causalidad con el medicamento.

Durante el tratamiento con Aredia se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

#### Dolor osteomuscular:

Con el uso posterior a la aprobación del producto se ha notificado dolor óseo, articular o muscular severo y a veces incapacitante en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aredia. Los síntomas pueden aparecer de un día a varios meses después del inicio del tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentaron alivio sintomático tras la retirada del tratamiento. En algunos casos, los síntomas reaparecieron cuando se les volvió a administrar el mismo u otro bisfosfonato

#### Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

Desde la aprobación de Aredia se han comunicado las reacciones adversas que se detallan a continuación, tanto a través de notificaciones espontáneas de casos como mediante casos publicados en la literatura médica. Como dichas reacciones proceden de comunicaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida) ni establecer una relación causal con el medicamento administrado. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se clasifican por orden decreciente de frecuencia.

**Trastornos oculares: inflamación orbitaria, neuritis óptica.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: síndrome de dificultad respiratoria aguda (también conocido como «síndrome de distrés respiratorio del adulto» o ARDS), neumopatía intersticial.**



**Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:** dolor óseo, articular o muscular severo y a veces incapacitante, osteonecrosis de la mandíbula. Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos (reacción adversa de la clase farmacológica), incluido Aredia.

**Trastornos renales y urinarios:** trastornos tubulares renales, nefritis tubulointersticial y glomerulonefropatía.

**Descripción de reacciones adversas específicas (características de esta clase de fármacos):**

**Fibrilación auricular:** En un ensayo clínico, cuando se compararon los efectos del ácido zoledrónico (4 mg) con los del pamidronato (90 mg), el número de eventos adversos de fibrilación auricular fue mayor en el grupo del pamidronato (12/556, 2,2%) que en el del ácido zoledrónico (3/563, 0,5%). En unos pocos estudios con otros bisfosfonatos también se han comunicado casos aislados de una mayor frecuencia de fibrilación auricular. Se desconoce el mecanismo de esta mayor frecuencia de fibrilación auricular de los estudios aislados con algunos bisfosfonatos, incluido Aredia.

**Osteonecrosis de la mandíbula:**

Se han notificado casos de osteonecrosis (sobre todo de las mandíbulas, pero también en otros huesos, como la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo), principalmente en enfermos de cáncer tratados con bisfosfonatos, incluido Aredia. Muchos de esos pacientes presentaban signos de infección local, como osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes oncológicos que habían sido objeto de extracciones dentales u otras intervenciones odontológicas. La osteonecrosis de las mandíbulas comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, un diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej.: quimioterapia, radioterapia, antiangiogénicos y corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej.: anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar la intervención quirúrgica odontológica, pues la recuperación puede ser lenta. Los datos indican una mayor frecuencia de notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

**Datos sobre toxicidad preclínica**

Los datos preclínicos no señalan que haya riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad para la función reproductora.

#### Estudios de toxicidad

El pamidronato ejerce efectos directos (citotóxicos) en órganos con abundante irrigación sanguínea, especialmente en los riñones tras la exposición intravenosa.

#### Toxicidad para la función reproductora:

El pamidronato no produjo efectos adversos en la función reproductora de las ratas macho y hembra a las que se administraron por vía oral dosis de hasta 150 mg/kg al día, aunque se observaron partos prolongados y anómalos. Los estudios de administración de bolos intravenosos a ratas y conejos indican que el pamidronato produce toxicidad materna y efectos embriofetales cuando se administra durante la organogénesis en dosis 0,6 a 8,3 veces superiores a la mayor dosis humana que se recomienda para la infusión intravenosa única. Se ha visto que el pamidronato puede atravesar la placenta de las ratas y que la administración tanto oral como intravenosa ha producido acentuados efectos maternos, así como embriofetales no teratógenos en las ratas y los conejos, como prolongación del parto asociada a distocia o alteraciones esqueléticas de los fetos. Los efectos maternos adversos han estado asociados a hipocalcemia farmacógena, la cual también podría haber sido la causa de dichos efectos. No se han observado efectos teratógenos.

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea y de allí se liberan lentamente durante semanas o años. El grado de incorporación de bisfosfonato al hueso adulto y, por consiguiente, la cantidad de bisfosfonato disponible para reingresar en la circulación general, es directamente proporcional a la dosis total y al tiempo de uso del bisfosfonato. Aunque se tienen muy pocos datos sobre el riesgo fetal en humanos, se sabe que los bisfosfonatos causan daños fetales en los animales, y los datos en animales revelan que la incorporación de bisfosfonatos al hueso fetal es mayor que la incorporación al hueso materno.

En un estudio en ratas lactantes se observó que el pamidronato pasa a la leche materna.

#### Poder mutágeno:

No se ha visto que el pamidronato tenga poder mutágeno en los diversos estudios convencionales de genotoxicidad in vitro e in vivo.

### Poder cancerígeno:

**No se ha visto que el pamidronato tenga poder cancerígeno en los estudios de carcinogenia con administración por vía oral a roedores.**

### 3.4.16. SYNTOCINON® DE 10 U.I. AMPOLLAS SYNTOCINON 5 U.I. AMPOLLAS

Expediente : 33903 / 34385  
Radicado : 2016010221 / 2016010226  
Fecha : 29/01/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada ampolla de 1 mL contiene 50mg de Oxitocina con actividad media de 200UI/mL - corresponde a 10UI

Cada ampolla de 1 mL contien 25mg de Oxitocina 200 UI/mL

Forma farmacéutica: SH - Soluciones

Indicaciones: Oxitocico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la oxitocina o a cualquier excipiente de syntocinon; contracciones uterinas hipertónicas, sufrimiento fetal cuando el parto no es inminente; desproporción cefalopélvica importante, presentación fetal anómala; placenta previa, vasos previos, desprendimiento prematuro de placenta, presentación o prolapso del cordón umbilical; distensión excesiva o alteración de la resistencia del útero a la ruptura en caso de embarazo múltiple, pilihidramnios; gran multiparidad, antecedentes de intervención de cirugía uterina mayor, incluida la cesárea clásica; toxemia severa, enfermedad cardiovascular grave.

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 reacciones adversas.
- Inserto para el usuario \_BPL Versión 2.1
- Declaración Sucinta BSS Versión 2.1

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas en la madre

Clase de órgano, aparato o sistema Reacción adversa  
 Trastornos del sistema inmunitario Raro: Reacción anafiláctica o anafilactoide asociada a disnea e hipotensión; choque anafiláctico o anafilactoide  
 Trastornos del sistema nervioso Frecuente: Cefalea  
 Trastornos cardíacos Frecuente: Taquicardia, bradicardia  
 Infrecuente: Arritmia  
 De frecuencia desconocida: Isquemia de miocardio, Prolongación del intervalo QTc electrocardiográfico  
 Trastornos vasculares De frecuencia desconocida: Hipotensión  
 Trastornos gastrointestinales Frecuente: Náuseas, vómitos  
 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Raro: Exantema  
 Trastornos durante el embarazo, el puerperio y perinatales  
 De frecuencia desconocida: Hipertonía uterina, contracciones tetánicas del útero, rotura del útero  
 Trastornos del metabolismo y de la nutrición De frecuencia desconocida: Hiperhidratación hipotónica (intoxicación hídrica), hiponatremia  
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  
 De frecuencia desconocida: Edema pulmonar agudo  
 Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración  
 De frecuencia desconocida: Crisis vasomotoras  
 Trastornos de la sangre y del sistema linfático De frecuencia desconocida: Coagulación intravascular diseminada  
 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo De frecuencia desconocida: Angioedema

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

- Inserto para el usuario \_BPL Versión 2.1
- Declaración Sucinta BSS Versión 2.1
- Modificación de Reacciones adversas específicas en la madre las cuales en adelante figurarán:

**Reacciones adversas en la madre:**

| Clase de órgano, aparato o sistema | Reacción adversa  |
|------------------------------------|---|
| Trastornos del sistema inmunitario | Raro: Reacción anafiláctica o anafilactoide asociada a disnea e hipotensión; choque anafiláctico o anafilactoide  |
| Trastornos del sistema nervioso    | Frecuente: Cefalea  |
| Trastornos cardíacos               | Frecuente: Taquicardia, bradicardia<br>Infrecuente: Arritmia<br>De frecuencia desconocida: Isquemia de miocardio, Prolongación del intervalo QTc electrocardiográfico |
| Trastornos vasculares              | De frecuencia desconocida: Hipotensión  |

|  |  |
|--|--|
| Trastornos gastrointestinales                                      | Frecuente: Náuseas, vómitos  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                      | Raro: Exantema   |
| Trastornos durante el embarazo, el puerperio y perinatales         | De frecuencia desconocida: Hipertonía uterina, contracciones tetánicas del útero, rotura del útero |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                       | De frecuencia desconocida: Hiperhidratación hipotónica (intoxicación hídrica), hiponatremia        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                | De frecuencia desconocida: Edema pulmonar agudo  |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | De frecuencia desconocida: Crisis vasomotoras  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                    | De frecuencia desconocida: Coagulación intravascular diseminada                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                      | De frecuencia desconocida: Angioedema  |

**3.4.17. FELDENE® 20 mg  
FELDENE® FLASH 20 mg TABLETAS  
FELDENE® INTRAMUSCULAR 40 mg**

Expediente : 19961189 / 45777 / 224257  
Radicado : 2016009393 / 2016009395 / 2016009398  
Fecha : 28/01/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

**Composición:**

Cada cápsula contiene 20 mg de Piroxicam  
Cada tableta contiene 20 mg de Piroxicam  
Cada mL de solución inyectable contiene Piroxicam 20 mg

**Forma farmacéutica:**

Cápsula dura  
Tableta de disolución rápida  
Solución para uso intramuscular

**Indicaciones:** Antiinflamatorio

**Contraindicaciones:** Cápsula dura

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Asma.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.



**Advertencias:**

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus Complicaciones.
- En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

**Contraindicaciones:** Tableta de disolución rápida

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

**Advertencias:** tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) .insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse el uso en niños con enfermedades virales agudas.

**Contraindicaciones:** Solución para uso intramuscular

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir IPP basado en CDS versión 10\_v3 de Julio 11 de 2014.

#### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Asma, urticaria, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales. Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.

#### Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Se podría aumentar el riesgo de eventos tromبóticos de origen cardiovascular; infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales. El antecedente de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y tratamientos prolongados con AINEs aumentan el riesgo. El uso concomitante con ASA incrementa el riesgo de eventos adversos gastrointestinales serios, como sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal potencialmente fatales, especialmente adultos mayores. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo. Se recomienda que se inicie el tratamiento bajo prescripción médica con las dosis más bajas y por el menor tiempo requerido.

Adicionando la siguiente Advertencia para Feldene® Intramuscular 40 mg:

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Información para prescribir IPP basado en CDS versión 10\_v3 de Julio 11 de 2014.
- Modificación de contraindicaciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

#### Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Asma, urticaria, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales. Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.**

#### **Advertencias:**

**Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Se podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos de origen cardiovascular; infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales. El antecedente de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y tratamientos prolongados con AINEs aumentan el riesgo. El uso concomitante con ASA incrementa el riesgo de eventos adversos gastrointestinales serios, como sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal potencialmente fatales, especialmente adultos mayores. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo. Se recomienda que se inicie el tratamiento bajo prescripción médica con las dosis más bajas y por el menor tiempo requerido.**

**Adicionando la siguiente Advertencia para Feldene® Intramuscular 40 mg:**

**Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.**

#### **3.4.18 BISOPROLOL 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS BISOPROLOL 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS BISOPROLOL 1,25 mg TABLETAS RECUBIERTAS BISOPROLOL 2,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20096371 / 20096365 / 20103365 / 20103364  
Radicado : 2016007916 / 2016007918 / 2016007922 / 2016007923  
Fecha : 26/01/2016  
Interesado : Genfar S.A

#### **Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Bisoprolol fumarato  
Cada tableta recubierta contiene 10mg de Bisoprolol fumarato

Cada tableta recubierta contiene 1.5mg de Bisoprolol fumarato  
Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Bisoprolol fumarato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensor, antianginoso y coadyuvante en la insuficiencia cardiaca estable

Contraindicaciones:

- Insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieren terapia inotrópica I.V.
- choque cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del nodo enfermo. -bloqueo sinoatrial.
- Bradicardia sintomática. -hipotensión sintomática.
- Asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Formas severas de enfermedad arterial periférica oclusiva o formas severas del síndrome de raynaud.
- Feocromocitoma no tratado.-acidosis metabólica.
- Hipersensibilidad al bisoprolol o cualquiera de los excipientes.
- Menores de catorce años.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 1.0 Fecha de la Revisión 06 Enero de 2016.
- Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de la Revisión 06 Enero de 2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones ya advertencias:

Contraindicaciones:

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:

Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren terapia inotrópica i.v.,  
Choque cardiogénico,  
Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)  
Síndrome del nodo enfermo,  
Bloqueo sinoatrial,

Bradicardia sintomática,  
Hipotensión sintomática,  
Asma bronquial severa,  
Formas severas de enfermedad arterial periférica oclusiva o formas severas del síndrome de Raynaud,  
Feocromocitoma no tratado  
Acidosis metabólica,  
Hipersensibilidad a bisoprolol o a cualquiera de sus excipientes.  
Menores de 14 años.

**Advertencias y precauciones:**

El tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol se tiene que iniciar con una fase especial de ajuste.

Sobre todo en los pacientes con cardiopatía isquémica, la discontinuación de la terapia con bisoprolol no debe hacerse abruptamente a menos que se indique expresamente, ya que esto puede conducir a un empeoramiento transitorio de la afección cardíaca

Bisoprolol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho y acompañado de insuficiencia cardiaca.

El inicio del tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol requiere monitoreo constante.

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de bisoprolol en insuficiencia cardíaca en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:

Diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I)  
Insuficiencia renal grave  
Insuficiencia hepática grave  
Cardiomiopatía restrictiva  
Cardiopatía congénita  
Valvulopatía orgánica hemodinámicamente significativa  
Infarto de miocardio en los últimos 3 meses

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

Diabetes mellitus que presenta grandes fluctuaciones en los valores de glicemia. Los síntomas de hipoglicemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden quedar enmascarados.

Estricto ayuno.

Terapia de desensibilización en curso. Al igual que con otros bloqueadores beta, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos y la gravedad de las



reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Bloqueo AV de primer grado.

Angina de Prinzmetal.

Enfermedad oclusiva arterial periférica. Puede ocurrir agravamiento de los síntomas, especialmente cuando se inicia la terapia.

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben recibir bloqueadores beta (por ejemplo, bisoprolol) después de una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos.

Los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados durante el tratamiento con bisoprolol.

En pacientes con feocromocitoma no debe administrarse bisoprolol hasta después del bloqueo del receptor alfa.

En pacientes sometidos a anestesia general un bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período postoperatorio.

Actualmente se recomienda que se continúe el mantenimiento del bloqueo beta en el perioperatorio. El anestesta debe ser consciente del bloqueo beta debido a la posibilidad de interacción con otros medicamentos, lo que podría producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja, y disminución de la capacidad del reflejo para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario retirar la terapia con bloqueadores beta antes de la cirugía, esto debe hacerse gradualmente y completarse alrededor de 48 horas antes de la anestesia.

Aunque los bloqueadores beta cardiosselectivos (beta1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, deben evitarse en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, como con todos los bloqueadores beta, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. Cuando existan tales razones, Bisoprolol puede usarse con precaución. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar los síntomas, se recomienda una terapia broncodilatadora concomitante. De vez en cuando, puede ocurrir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario incrementar la dosis de los estimulantes beta2.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

En un estudio con pacientes con enfermedad coronaria, bisoprolol no afectó el rendimiento de conducción. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual al tratamiento los pacientes, la capacidad para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al comienzo del tratamiento, cuando se cambie de la medicación, o si se toma junto con alcohol.

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

- **Inserto Versión 1.0 Fecha de la Revisión 06 Enero de 2016.**
- **Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de la Revisión 06 Enero de 2016.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

#### **Contraindicaciones:**

**Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:**

- **Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren terapia inotrópica i.v.,**
- **Choque cardiogénico,**
- **Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)**
- **Síndrome del nodo enfermo,**
- **Bloqueo sinoatrial,**
- **Bradicardia sintomática,**
- **Hipotensión sintomática,**
- **Asma bronquial severa,**
- **Formas severas de enfermedad arterial periférica oclusiva o formas severas del síndrome de Raynaud,**
- **Feocromocitoma no tratado**
- **Acidosis metabólica,**
- **Hipersensibilidad a bisoprolol o a cualquiera de sus excipientes.**
- **Menores de 14 años.**

#### **Advertencias y precauciones:**

**El tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol se tiene que iniciar con una fase especial de ajuste.**

**Sobre todo en los pacientes con cardiopatía isquémica, la discontinuación de la terapia con bisoprolol no debe hacerse abruptamente a menos que se indique**

**expresamente, ya que esto puede conducir a un empeoramiento transitorio de la afección cardíaca**

**Bisoprolol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho y acompañado de insuficiencia cardíaca.**

**El inicio del tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere monitoreo constante.**

**No hay experiencia terapéutica del tratamiento de bisoprolol en insuficiencia cardíaca en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:**

- **Diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I)**
- **Insuficiencia renal grave**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Cardiomiopatía restrictiva**
- **Cardiopatía congénita**
- **Valvulopatía orgánica hemodinámicamente significativa**
- **Infarto de miocardio en los últimos 3 meses**

**Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:**

- **Diabetes mellitus que presenta grandes fluctuaciones en los valores de glicemia. Los síntomas de hipoglicemia (por ejemplo, taquicardia, palpitations o sudoración) pueden quedar enmascarados.**
- **Estricto ayuno.**
- **Terapia de desensibilización en curso. Al igual que con otros bloqueadores beta, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.**
- **Bloqueo AV de primer grado.**
- **Angina de Prinzmetal.**
- **Enfermedad oclusiva arterial periférica. Puede ocurrir agravamiento de los síntomas, especialmente cuando se inicia la terapia.**

**Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben recibir bloqueadores beta (por ejemplo, bisoprolol) después de una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos.**

**Los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados durante el tratamiento con bisoprolol.**

En pacientes con feocromocitoma no debe administrarse bisoprolol hasta después del bloqueo del receptor alfa.

En pacientes sometidos a anestesia general un bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período postoperatorio.

Actualmente se recomienda que se continúe el mantenimiento del bloqueo beta en el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta debido a la posibilidad de interacción con otros medicamentos, lo que podría producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja, y disminución de la capacidad del reflejo para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario retirar la terapia con bloqueadores beta antes de la cirugía, esto debe hacerse gradualmente y completarse alrededor de 48 horas antes de la anestesia.

Aunque los bloqueadores beta cardiosselectivos (beta1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, deben evitarse en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, como con todos los bloqueadores beta, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. Cuando existan tales razones, Bisoprolol puede usarse con precaución. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar los síntomas, se recomienda una terapia broncodilatadora concomitante. De vez en cuando, puede ocurrir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario incrementar la dosis de los estimulantes beta2.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

En un estudio con pacientes con enfermedad coronaria, bisoprolol no afectó el rendimiento de conducción. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual al tratamiento los pacientes, la capacidad para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al comienzo del tratamiento, cuando se cambie de la medicación, o si se toma junto con alcohol.

### 3.4.19. OMNISCAN INYECTABLE

Expediente : 203677  
 Radicado : 2016007602  
 Fecha : 26/01/2016  
 Interesado : Gemedco Sales & Service S.A.S.

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene 287mg de Gadodiamida  
 Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Medio de contraste para RNM para pacientes mayores de 6 meses.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones especiales de uso deberá tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción, incluyendo reacciones cardiovasculares o anafilactoides serias, con riesgo para la vida o fatales, u otras reacciones de idiosincrasia, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios de origen alérgico. En consecuencia, deberá planearse con antelación un curso de acción, teniendo disponibles las drogas y el equipamiento necesarios para el tratamiento inmediato, para el caso de que ocurra una reacción seria. se ha reportado la aparición de la condición denominada fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociado con el uso de omniscán® inyectable y otros medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal aguda. Por lo tanto no use omniscán® inyectable en estos pacientes a menos que los beneficios sean claramente mayores que los riesgos. Se debe ser muy cauteloso en el uso y la dosificación de omniscán® inyectable en pacientes con síndromes hepato renales. pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser tratados con cuidado. El riesgo, en caso que haya, para la aparición de FSN en pacientes con insuficiencia renal moderado es desconocido. en algunos pacientes se han observado modificaciones transitorias del hierro sérico (dentro del rango normal en la mayoría de los casos), después de la administración de omniscán® inyectable. La significación clínica de esto, en caso de haberla, no se conoce, pero todos los pacientes en los que se observó este efecto permanecieron asintomáticos. omniscán® inyectable interfiere con las mediciones de la calcemia, obtenida con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en los hospitales. También puede interferir con la determinación de otros electrolitos (por ejemplo, el hierro). Por esta razón, se recomienda no emplear tales métodos durante las 12 a 24 horas posteriores a la administración de omniscán® inyectable. En caso de que tales mediciones sean necesarias, se recomienda el uso de otros métodos. en algunos pacientes con alteración grave de la función renal (fg < 10 ml/min), se han observado pequeñas reducciones adicionales de dicha filtración, sin signos de nefrotoxicidad, después de la administración de omniscán® inyectable. Dado que no se conoce con exactitud la relevancia clínica de estos hallazgos, el empleo de omniscán® inyectable en tales pacientes deberá ser cauteloso. desórdenes del sistema nervioso central: en pacientes que sufren de epilepsia o de lesiones cerebrales la probabilidad de que ocurran convulsiones durante el examen puede incrementarse. Se requieren precauciones cuando se examinan estos pacientes (p. Ej. Monitoreo del paciente) y la disponibilidad del equipo y de los productos medicinales necesarios para el tratamiento oportuno de posibles convulsiones.



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:

- Inserto versión 1185440 Col.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información farmacológica relacionada con embarazo y lactancia
- Modificación de reacciones adversas
- Información farmacológica relacionada con sobredosis

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo gadodiamida o a cualquiera de los excipientes. OMNISCAN™ Inyectable está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con lesión renal aguda y en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad.

#### Advertencias y precauciones de uso

Siempre debe considerarse la posibilidad de una reacción, incluidas las reacciones graves, las que ponen en riesgo la vida, las mortales, las anafilactoides o cardiovasculares, u otras reacciones idiosincráticas, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o con antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios alérgicos.

Existen informes sobre fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociada al uso de OMNISCAN™ Inyectable (gadodiamida) y de otros agentes de contraste con contenido de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave o aguda.

OMNISCAN™ Inyectable está contraindicado en estos pacientes (véase la sección Contraindicaciones). Deben tomarse precauciones en el uso y la selección de dosis de OMNISCAN™ Inyectable en pacientes con síndrome hepatorenal. El riesgo, si existiera, de presentar FSN en pacientes con insuficiencia renal moderada no se conoce.

Antes de administrar OMNISCAN™ Inyectable, todos los pacientes deben someterse a una evaluación con pruebas de laboratorio para detectar una disfunción renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a la falta de información sobre la administración reiterativa del medicamento, las inyecciones de OMNISCAN™ Inyectable no deben repetirse, salvo que el intervalo entre cada inyección sea de al menos 7 días.

Recién nacidos y lactante:

OMNISCAN™ Inyectable está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad (véase la sección Contraindicaciones). En lactantes de hasta 1 año de edad, debido a la función renal inmadura, OMNISCAN™ Inyectable solo debe usarse tras una cuidadosa consideración.

Pacientes con trastornos del sistema nervioso central:

En pacientes que padecen epilepsia o lesiones cerebrales, la probabilidad de convulsiones durante el examen puede incrementarse. Es necesario tomar precauciones cuando se examina a estos pacientes (p. ej., monitorear al paciente), y se debe disponer del equipo y de los medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

OMNISCAN™ Inyectable interfiere con las mediciones séricas de calcio realizadas con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en hospitales. Por lo tanto, no se recomienda utilizar tales métodos por 12 a 24 horas después de la administración de OMNISCAN™ Inyectable. Si dichas mediciones son necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. OMNISCAN™ Inyectable solo debe utilizarse durante el embarazo en caso de que el posible beneficio justifique la posibilidad de riesgo para el feto.

Lactancia materna

El grado de secreción dentro de la leche materna es desconocido. Información disponible en animales ha demostrado la secreción de gadodiamida en la leche. No se pueden descartar riesgos para el lactante

Reacciones adversas:

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para OMNISCAN™ Inyectable:

Trastornos del sistema inmunitario:

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso:

Alteración del gusto, dolor de cabeza, mareos, convulsiones, parestesia, temblores, somnolencia, parosmia transitoria

Trastornos oculares:

Deterioro visual

Trastornos cardíacos:

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Disnea, tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, irritación de la garganta, estornudos

Trastornos vasculares:

Rubefacción

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:

Fibrosis sistémica nefrótica (FSN)

Prurito, edema facial, angioedema, urticaria, sarpullido

Trastornos del tejido musculo-esquelético y conjuntivo:

Artralgia

Trastornos del sistema urinario y renal:

En pacientes con preexistencia de insuficiencia renal grave: lesión renal aguda, aumento de creatinina en la sangre.

Trastornos generales y efectos en el lugar de administración:

Sensación de calor, dolor en el lugar de la inyección, dolor de pecho, fiebre, escalofríos.

Sobredosificación:

El tratamiento de una sobredosis es sintomático. No hay ningún antídoto para este medio de contraste. El medio de contraste puede eliminarse por hemodiálisis.

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

- **Inserto versión 1185440 Col.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias**
- **Información farmacológica relacionada con embarazo y lactancia**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información farmacológica relacionada con sobredosis**

Los cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo gadodiamida o a cualquiera de los excipientes. Omniscan™ Inyectable está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con lesión renal aguda y en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad.

#### Advertencias y precauciones de uso:

Siempre debe considerarse la posibilidad de una reacción, incluidas las reacciones graves, las que ponen en riesgo la vida, las mortales, las anafilactoides o cardiovasculares, u otras reacciones idiosincráticas, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o con antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios alérgicos.

Existen informes sobre fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociada al uso de Omniscan™ Inyectable (gadodiamida) y de otros agentes de contraste con contenido de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave o aguda.

Omniscan™ Inyectable está contraindicado en estos pacientes (véase la sección Contraindicaciones). Deben tomarse precauciones en el uso y la selección de dosis de Omniscan™ Inyectable en pacientes con síndrome hepatorenal. El riesgo, si existiera, de presentar FSN en pacientes con insuficiencia renal moderada no se conoce.

Antes de administrar Omniscan™ Inyectable, todos los pacientes deben someterse a una evaluación con pruebas de laboratorio para detectar una disfunción renal.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a la falta de información sobre la administración reiterativa del medicamento, las inyecciones de Omniscan™ Inyectable no deben repetirse, salvo que el intervalo entre cada inyección sea de al menos 7 días.

#### Recién nacidos y lactante:

Omniscan™ Inyectable está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad (véase la sección Contraindicaciones). En lactantes de hasta 1 año de edad, debido a la función renal inmadura, Omniscan™ Inyectable solo debe usarse tras una cuidadosa consideración.

#### Pacientes con trastornos del sistema nervioso central:

En pacientes que padecen epilepsia o lesiones cerebrales, la probabilidad de convulsiones durante el examen puede incrementarse. Es necesario tomar precauciones cuando se examina a estos pacientes (p. ej., monitorear al

paciente), y se debe disponer del equipo y de los medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

**OMNISCAN™ Inyectable** interfiere con las mediciones séricas de calcio realizadas con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en hospitales. Por lo tanto, no se recomienda utilizar tales métodos por 12 a 24 horas después de la administración de **Omniscan™ Inyectable**. Si dichas mediciones son necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

##### Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **Omniscan™ Inyectable** solo debe utilizarse durante el embarazo en caso de que el posible beneficio justifique la posibilidad de riesgo para el feto.

##### Lactancia materna

El grado de secreción dentro de la leche materna es desconocido. Información disponible en animales ha demostrado la secreción de gadodiamida en la leche. No se pueden descartar riesgos para el lactante

##### Reacciones adversas:

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para **Omniscan™ Inyectable**:

**Trastornos del sistema inmunitario:**

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides

**Trastornos psiquiátricos:**

Ansiedad

**Trastornos del sistema nervioso:**

Alteración del gusto, dolor de cabeza, mareos, convulsiones, parestesia, temblores, somnolencia, parosmia transitoria

**Trastornos oculares:**

Deterioro visual

**Trastornos cardíacos:**

Taquicardia

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

Disnea, tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, irritación de la garganta, estornudos

**Trastornos vasculares:**

Rubefacción

**Trastornos gastrointestinales:**

Náuseas, vómitos, diarrea

**Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:**

Fibrosis sistémica nefrógena (FSN)



**Prurito, edema facial, angioedema, urticaria, sarpullido  
Trastornos del tejido musculo-esquelético y conjuntivo:  
Artralgia**

**Trastornos del sistema urinario y renal:**

**En pacientes con preexistencia de insuficiencia renal grave: lesión renal aguda, aumento de creatinina en la sangre.**

**Trastornos generales y efectos en el lugar de administración:**

**Sensación de calor, dolor en el lugar de la inyección, dolor de pecho, fiebre, escalofríos.**

**Sobredosificación:**

**El tratamiento de una sobredosis es sintomático. No hay ningún antídoto para este medio de contraste. El medio de contraste puede eliminarse por hemodiálisis.**

### **3.4.20. CELLCEPT**

Expediente : 216049 /204751  
Radicado : 2016007207 / 2016007209  
Fecha : 25/01/2016  
Interesado : Productos Roche S.A

**Composición:**

Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo.

Cada cápsula dura contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tabletas, Cápsulas duras

**Indicaciones:** Para la profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepático.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos, con el objeto de detectar una posible neutropenia. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

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:

- Inserto para el usuario versión CDS 12.0 Oct 2015.
- Información para el prescriptor versión CDS 12.0 Oct 2015.
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y advertencias

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Se han descrito reacciones alérgicas a CellCept. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al MMF o al ácido micofenólico (MPA).

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica.

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.

CellCept está contraindicado en mujeres que estén amamantando a sus hijos.

Advertencias y precauciones:

Generales:

Neoplasias:

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones:

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con CellCept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas nerviosos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

### Sangre y sistema inmunitario:

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de CellCept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ( $CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$ ), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

### Aparato digestivo:

CellCept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. CellCept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

### Interacciones:

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. Los fármacos de otras clases que interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept.

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielod depresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

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

- **Inserto para el usuario versión CDS 12.0 Oct 2015.**
- **Información para el prescriptor versión CDS 12.0 Oct 2015.**
- **Modificación de contraindicaciones, Precauciones y advertencias**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**



Se han descrito reacciones alérgicas a CellCept. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al MMF o al ácido micofenólico (MPA).

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica.

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.

CellCept está contraindicado en mujeres que estén amamantando a sus hijos.

#### Advertencias y precauciones:

##### Generales:

##### Neoplasias:

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

##### Infecciones:

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con CellCept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de

aqueellos que refieran síntomas nerviosos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito o sódio) que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

**Sangre y sistema inmunitario:**

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de CellCept o de interrumpir su

administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ( $CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$ ), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

#### Aparato digestivo:

CellCept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. CellCept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

#### Interacciones:

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. Los fármacos de otras clases que interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, antibióticos)

deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept.

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielod depresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

#### Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

#### 3.4.21. MONOPRIL® 10 mg TABLETAS MONOPRIL® 20 mg TABLETAS

Expediente : 40788 / 40789  
Radicado : 2015048537 / 2015125771 – 2015048534 / 2015048534  
Fecha : 23/09/2015  
Interesado : Merck S.A.

Composición:  
Cada tableta contiene 10mg de fosinopril sódico  
Cada tableta contiene 20mg de fosinopril sódico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la tensión arterial esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años, nefropatías, insuficiencia hepática, hipercalcemia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009141, emitido mediante Acta No. 12 de 2015 numeral 3.4.14, en el sentido de allegar la información para prescribir ajustada a los requerimientos hecho por la sala, para continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir basada en la revisión del 29 de enero de 2015, para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.4.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir basada en la revisión del 29 de enero de 2015 para los productos de la referencia.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS

##### 3.5.1. FARMA D 1000 UI CÁPSULAS BLANDAS DE GELATINA

Expediente : 20027119  
 Radicado : 2016017887  
 Fecha : 15/02/2016  
 Interesado : Farma de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula blanda contiene Vitamina D3 (1000000 UI/G) (Equivalente a 1000 UI de Vitamina D3) 1,0mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D. prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el cambio de condición a venta libre, 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



teniendo en cuenta la indicación terapéutica asociada al producto en monoterapia este debe ser manejado con criterio médico. Por lo tanto la Sala recomienda negar el cambio de condición de venta.

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2)

Radicado : 16023218  
 Fecha : 16023218  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente al uso de los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), frente al comunicado emitido por el (PRAC) Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo.

Lo anterior, teniendo en cuenta que La cetoacidosis diabética con normo-glicemia al parecer es un evento adverso asociado con el uso de los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) en pacientes con diabetes mellitus, se han reportado múltiples casos de esta asociación, por lo que se sospecha que esto no es una ocurrencia rara.

La FDA posterior a la búsqueda de la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) en el periodo comprendido entre mayo de 2013 a marzo de 2015 en el que identificaron 73 casos de cetoacidosis en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, de los cuales 48 corresponden a manejo con canaglifozina, 21 a dapaglifozina, 4 a empaglifozina; todos los casos requirieron hospitalización, 44 casos se presentaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 15 en pacientes con diabetes tipo 1 (para las que los inhibidores de SGLT2 no están aprobados), 13 casos no informan el tipo de diabetes y un caso de diabetes autoinmune latente.

Los inhibidores SGLT-2 parecen estar asociados con cetoacidosis, posiblemente como consecuencia de la eliminación de la glucosa. Los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 que experimentan náuseas, vómitos o malestar general o desarrollan una acidosis metabólica en el contexto de la terapia con inhibidores de SGLT-2 deben ser evaluadas de inmediato, y determinar la presencia de orina y / o cetonas en suero.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Grupo de Farmacovigilancia presenta el siguiente análisis y recomendaciones:

Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían cetoacidosis diabética no está establecido, los datos disponibles sugieren que podría favorecer la aparición de cetosis la eliminación de la glucosa y situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.

La cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 se puede presentar de forma atípica, por lo que el diagnóstico debe considerarse también en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ante síntomas inespecíficos y glucemia por debajo de los 250 mg/dL.

Una vez revisados la información de los productos aprobados en Colombia se evidenció que no cuentan dentro de su información con la advertencia, que su uso puede asociarse con un cetoacidosis, por lo tanto:

Se recomienda incluir nuevas recomendaciones y advertencias sobre el riesgo de cetoacidosis normogluccémica, dentro de las que se incluyen las siguientes:

- Advertencia: Sobre el uso de los inhibidores SGLT2 y su riesgo de presentar cetoacidosis normogluccémica con el fin de realizar diagnóstico y manejo oportuno.
- Advertencia: Se deberá informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.
- Precaución: El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.
- Precaución: Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.
- Recomendación: Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

- Recomendación: Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Recomendación: En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.
- Recomendación: Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Advertencias y precauciones relacionadas con el riesgo de presentar cetoacidosis:**

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

**En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.**

**Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.**

### 3.6.2 ONDANSETRON

Radicado : 16029553  
 Fecha : 28/03/2016  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio a los medicamentos que corresponden a solución inyectable de Ondansetron en las diferentes concentraciones, por cuanto la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requiere que:

1. Todos los titulares de registros sanitarios del medicamento Ondansetron solución inyectable en las diferentes concentraciones, presenten la documentación establecida en el Decreto 677 de 1995 Artículo 22, para dos (2) lotes consecutivos de producto terminado, con el fin de verificar el método de fabricación, las metodologías de análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y del producto terminado de acuerdo a lo establecido en alguna de las Farmacopeas oficiales vigentes en Colombia (Art. 22 Parágrafo Primero Decreto 677/1995) y se presenten los estudios de estabilidad naturales y on going stability o de aseguramiento de la calidad.
2. Todos los fabricantes de las soluciones inyectables de Ondansetron ajusten el método de fabricación de llenado aséptico a proceso de esterilización terminal del medicamento por calor, para lo cual se otorgará un término de seis (6) meses al cabo de los cuales se deberá presentar la documentación conforme a lo establecido en el Artículo 22 del Decreto 677 de 1995.
3. El titular del producto farmacéutico indique el fabricante y el origen del Ingrediente Farmacéutico Activo y que en caso de cambiar de fabricante y/o origen del IFA se proceda a validar el proceso de fabricación y a presentar la información a través de una modificación al registro sanitario.
4. El titular del producto farmacéutico terminado una vez realizado el cambio en el proceso de fabricación (enunciado en el numeral 2), presente los resultados de los



estudios de estabilidad natural y ongoing de acuerdo a la fecha de otorgamiento de la modificación del Registro Sanitario.

5. En el caso que el titular no sea el mismo fabricante, en el contrato que allega debe incluir:

- Nombre del medicamento en Denominación Común Internacional (DCI), forma farmacéutica y concentración.
- Nombre y domicilio del fabricante.
- Nombre y domicilio del titular.
- Control de Calidad: Debe estar claramente definido dentro del contrato, el o los responsable(s) del control de calidad de los análisis de materias primas (principio activo, excipientes, materiales de envase y empaque), producto en proceso y producto terminado. Así, como el responsable de la liberación de los lotes de producto terminado. En caso de ser diferente, el laboratorio que realiza el control de calidad del que fabrica, deberá existir el respectivo contrato de control de calidad.
- Indicar el lugar donde se encontrarán el Batch record original y las muestras de retención, en la cantidad establecida en la Guía de Análisis del INVIMA, incluyendo la cantidad suficiente para realizar al menos dos (2) análisis completos de calidad.
- Indicar el responsable de realizar los estudios de estabilidad acelerados, naturales y los estudios de estabilidad de seguimiento (“ongoing”), con su domicilio.
- Deberá contener la periodicidad de realización de las Auditorias de calidad del contratante al contratista.
- Indicar la disposición final de los productos y/o materiales rechazados.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (DMPB) del INVIMA les solicita realizar el Inmediato llamado a Revisión de Oficio de los siguientes medicamentos:

| EXPEDIENTE | PRODUCTO                               | REGISTRO SANITARIO      | TITULAR                      |
|------------|--|-------------------------|------------------------------|
| 28203      | BRYTEROL SOLUCION INYECTABLE 4 MG/2ML  | INVIMA 2006 M-003665-R1 | ROPSOHN THERAPEUTICS LTDA    |
| 28206      | BRYTEROL SOLUCION INYECTABLE 8 MG/4ML. | INVIMA 2006 M-003664-R1 | ROPSOHN THERAPEUTICS LTDA    |
| 39415      | ZOFRAN INYECTABLE 4,0MG                | INVIMA 2012M-012730-R2  | NOVARTIS PHARMA AG           |
| 19924110   | ZOFRAN INYECTABLE 8,0 MG.              | INVIMA 2012M-012731-R2  | NOVARTIS PHARMA AG           |
| 19968925   | MODIFICAL 8 MG SOLUCION INYECTABLE     | INVIMA 2006M-0006704    | FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.  |
| 19968953   | ONDAX 4 MG INYECTABLE                  | INVIMA 2006M-0006702    | GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A. |



|          |   |                      |  |
|----------|---|----------------------|--|
| 19968955 | ONDAX 8MG INYECTABLE                                  | INVIMA 2007M-0006719 | GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.   |
| 19970172 | ONDANSETRON 8 MG SOLUCION INYECTABLE                  | INVIMA 2007M-0006870 | LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F  |
| 19989706 | ONDANSETRON 4 MG / 2 ML INYECTABLE                    | INVIMA 2008M-0008694 | AMERICAN GENERICS S.A.S.   |
| 19994120 | ONDANSETRON INYECTABLE 8 MG / 4 ML                    | INVIMA 2008M-0008497 | LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.   |
| 20001243 | ONDANSETRON B. BRAUN 8 MG/4ML SOLUCION PARA INYECCION | INVIMA 2008M-0009036 | B. BRAUN MELSUNGEN AG  |
| 20010204 | ONDANSETRON 8MG/4ML                                   | INVIMA 2010M-0010649 | LABORATORIO SANDERSON S.A.   |
| 20010206 | ONDANSETRON 4MG/2ML                                   | INVIMA 2010M-0010505 | LABORATORIO SANDERSON S.A.   |
| 20012479 | ONDANSETRON 8MG/4ML SOLUCION INYECTABLE               | INVIMA 2010M-0010727 | LABORATORIOS NORMON S.A  |
| 20012482 | ONDANSETRON 4MG/2ML SOLUCION INYECTABLE               | INVIMA 2010M-0010982 | LABORATORIOS NORMON S.A  |
| 20062820 | ONDANSETRON   | INVIMA 2014M-0015033 | LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A  |
| 20065058 | ONDANSETRON 8MG/4ML                                   | INVIMA 2014M-0015228 | CORPORACIÓN DE FOMENTO ASISTENCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL - CORPAUL. |
| 20068642 | ONDANSETRON 8MG/4ML                                   | INVIMA 2014M-0015466 | BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S   |
| 20077611 | AURODANZ  | INVIMA 2015M-0016162 | AUROBINDO PHARMA LTD   |
| 20081765 | ONDANSETRON PARA INYECCION                            | INVIMA 2015M-0016105 | NIRMA LIMITED  |

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y teniendo en cuenta la solicitud y los argumentos recomienda llamar a Revisión de Oficio a los siguientes productos que contienen como principio activo ondansetron en solución inyectable:

| EXPEDIENTE | PRODUCTO                               | REGISTRO SANITARIO      | TITULAR                         |
|------------|--|-------------------------|---------------------------------|
| 28203      | BRYTEROL SOLUCION INYECTABLE 4 MG/2ML  | INVIMA 2006 M-003665-R1 | ROPSOHN THERAPEUTICS LTDA       |
| 28206      | BRYTEROL SOLUCION INYECTABLE 8 MG/4ML. | INVIMA 2006 M-003664-R1 | ROPSOHN THERAPEUTICS LTDA       |
| 39415      | ZOFRAN INYECTABLE 4,0MG                | INVIMA 2012M-012730-R2  | NOVARTIS PHARMA AG              |
| 19924110   | ZOFRAN INYECTABLE 8,0 MG.              | INVIMA 2012M-012731-R2  | NOVARTIS PHARMA AG              |
| 19968925   | MODIFICAL 8 MG SOLUCION INYECTABLE     | INVIMA 2006M-0006704    | FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.     |
| 19968953   | ONDAX 4 MG INYECTABLE                  | INVIMA 2006M-0006702    | GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.    |
| 19968955   | ONDAX 8MG INYECTABLE                   | INVIMA 2007M-0006719    | GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.    |
| 19970172   | ONDANSETRON 8 MG SOLUCION INYECTABLE   | INVIMA 2007M-0006870    | LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F |

|          |   |                      |  |
|----------|---|----------------------|--|
| 19989706 | ONDANSETRON 4 MG / 2 ML INYECTABLE                    | INVIMA 2008M-0008694 | AMERICAN GENERICS S.A.S.   |
| 19994120 | ONDANSETRON INYECTABLE 8 MG / 4 ML                    | INVIMA 2008M-0008497 | LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.   |
| 20001243 | ONDANSETRON B. BRAUN 8 MG/4ML SOLUCION PARA INYECCION | INVIMA 2008M-0009036 | B. BRAUN MELSUNGEN AG  |
| 20010204 | ONDASETRON 8MG/4ML                                    | INVIMA 2010M-0010649 | LABORATORIO SANDERSON S.A.   |
| 20010206 | ONDANSETRON 4MG/2ML                                   | INVIMA 2010M-0010505 | LABORATORIO SANDERSON S.A.   |
| 20012479 | ONDANSETRON 8MG/4ML SOLUCION INYECTABLE               | INVIMA 2010M-0010727 | LABORATORIOS NORMON S.A  |
| 20012482 | ONDANSETRON 4MG/2ML SOLUCION INYECTABLE               | INVIMA 2010M-0010982 | LABORATORIOS NORMON S.A  |
| 20062820 | ONDANSETRON   | INVIMA 2014M-0015033 | LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A  |
| 20065058 | ONDANSETRON 8MG/4ML                                   | INVIMA 2014M-0015228 | CORPORACIÓN DE FOMENTO ASISTENCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL - CORPAUL. |
| 20068642 | ONDANSETRON 8MG/4ML                                   | INVIMA 2014M-0015466 | BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S   |
| 20077611 | AURODANZ  | INVIMA 2015M-0016162 | AUROBINDO PHARMA LTD   |
| 20081765 | ONDANSETRON PARA INYECCION                            | INVIMA 2015M-0016105 | NIRMA LIMITED  |

### 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

**3.9.01.** El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta a requerimiento mediante correspondencia con oficio 16024099, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016003072 del 10 de marzo de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Asparaginasa Pegilada

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento al allegar el reporte de la reacción alérgica presentada con el uso de la L Asparaginasa, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado su uso. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos

## **circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.02.** El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032564 del 11 de marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Coenzym Q10 / Vitamina B2

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada se encuentra que el grupo multidisciplinario que maneja la paciente describe beneficios en dearrllo neurologico (mejoría clínica del paciente con el tratamiento integral), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda la continuidad de uso de los productos solicitados. Se recomienda para nuevas solicitudes implementar parámetros neurológicos medibles que permitan evaluar objetivamente la mejoría o el mantenimiento clínico

**3.9.03.** El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016033884 del 16 de marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el productoInhibidor C1 esterasa (CINRYZE®)

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.04.** El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado del 15 de marzo de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto Sofosbuvir 400 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

**Ampliación de la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos para no usar las alternativas disponibles en el país (Terapia con interferón y sin interferón: Daclatasvir/Asunaprevir)**

**Adjuntar evidencia científica robusta que soporte no usar los medicamentos disponibles**

**Adjuntar copia del reporte de genotipificación que no fue incluido en los soportes**

**3.9.05.** El 16 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016033875 del 15 de marzo de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

**Ampliación de la información (evidencia científica robusta) acerca de los criterios para no usar las alternativas disponibles en el país (regimen con interferon o sin interferon; daclatasvir/asunaprevir)**

**Adjuntar copia del reporte de las pruebas alternativas para estimar la fibrosis, que recomendó el hepatólogo el 02/03/2016**

**3.9.06.** El 17 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032598 del 08 de Marzo de 2016 allegado por Legrand S.A.S Para el producto Apomorfina Solución inyectable 5 mg/5ml Dacepton®.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

**1. Evidencia científica robusta que demuestre la eficiencia y seguridad de la administración subcutánea de apomorfina en forma continua para la enfermedad de Parkinson refractaria**

**2. Evidencia científica robusta que demuestre la eficiencia y seguridad de la administración subcutánea de apomorfina en forma continua frente a los**



tratamientos clásicos de los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson

3. Cuál fue la duración del tratamiento con parches de Rotigotina, causas de no adherencia

4. Adicionalmente cual es el plan para garantizar adherencia a bomba de infusión de uso diario? Cuentan con “Unidad experta con facilidad para la supervisión adecuada”?

5. Precisar si la bomba de infusión y los catéteres tienen Registro de la Dirección de dispositivos médicos.

**3.9.07.** El 18 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016033502 del 15 de marzo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4 mg cap. (Pomalyst®)

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia que en el primer ciclo se ha tenido adecuada tolerancia y se encuentra en estado estacionario el Mieloma Múltiple refractario, con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Para la continuidad se requiere información explícita de la tolerancia y de los marcadores clínicos o paraclínicos con los que se monitoriza a la paciente y se verifican resultados de la terapia (seguimiento al plan de monitorización). Se recomienda evaluación permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.08.** El 19 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016034753 del 16 de marzo de 2016 allegado por Vesalius Pharma. Para el producto Cidofovir 375 mg, Probenecid 500 mg.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora considera que se han agotado las alternativas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización e informar de los resultados obtenidos. En el caso de reacciones adversas: mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos estableció que la información de los eventos



**adversos en Farmacovigilancia deben ser allegados a través de la plataforma de “reporte en línea” a partir del 01/04/2016.**

**3.9.09.** El 28 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento el 17 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014156 del 17 de Marzo de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S Para el producto Acetato de Megestrol 4 mg /100 ml vs 40 mg /ml.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información que soporta que se trata de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes. Está incluido en las Normas farmacológicas: 6.0.0.0.N10 grupo de antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer ID: 5304 ATC L02AB01, por lo tanto se encuentra justificado el uso del acetato de megestrol en suspensión 40mg/mL para un grupo de pacientes, bajo la condición de que cursen con trastorno de la deglución y presenten las siguientes indicaciones: anorexia, caquexia o pérdida significativa e inexplicable de peso en pacientes con un diagnóstico de cáncer y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos y se recuerda dar cumplimiento a la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente “(...) deben cumplir con la finalidad para la cual fue autorizada y dichos productos se encuentran sometidos a la vigilancia y control de las autoridades sanitarias (...)

**3.9.10.** El 28 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, solicita emitir concepto técnico frente a la Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016021510 del 18 de marzo de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A. Para el producto Liotironina

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los beneficios clínicos obtenidos con el uso del medicamento, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se reitera que para las solicitudes de continuidad, se requiere la información explícita de cuáles son los beneficios clínicos y hallazgos en los paraclínicos con el uso del medicamento autorizado.

**3.9.11.** El 28 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016002761 mediante radicación el día 22 de marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026207 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A., Para el producto Enzalutamida, capsulas 40mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia que el interesado precisó que aún no están comercializando el medicamento Enzalutamida y conserva los criterios para considerarlo un medicamento Vital No disponible, en virtud de lo anterior la sala considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.12.** El 28 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016034448 del 15 de marzo de 2016 allegado por Integral solutions SD S.A.S Para el producto Factor VIII DNA recombinante humano

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la siguiente información y se alleguen los soportes completos:

- Ampliar la información, sobre las razones para descartar los medicamentos rhFVIII que cuentan con registro sanitario vigente
- Adjuntar Copia legible de documento de identidad del paciente

- **Precisar en la carta de solicitud el Nombre completo y documento de identidad del paciente para quien realizan la solicitud**
- **Ampliar la información de los medicamentos con que han manejado al paciente, duración, dosis, resultados**
- **Aclarar especialidad tratante?**
- **Indicar forma farmacéutica en la prescripción (Decreto 2200/2005)**

**3.9.13.** El 28 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016034879 del 16 de Marzo de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A Para el producto Nintedanib 100 mg y 150 mg

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia, percepción del paciente de mejoría de su sintomatología respiratoria con el uso del medicamento autorizado, esta siendo monitorizada durante el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda continuar monitorizando los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Como se describe en la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.14.** El 29 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036589 del 18 de Marzo de 2016 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto L- Asparaginasa Pegilada 3750 ui

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, ya que presentó reacción alérgica a la L asparaginasa, evento reportado al programa Nacional de farmacovigilancia, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente

**información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.15.** El 29 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036616 del 18 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A Para el producto Ataluren, Translarna®

**CONCEPTO:** Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que el paciente cursa con enfermedad y variante genética para la que no hay alternativas terapéuticas disponibles en el país, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular. Se recomienda para nuevas solicitudes la información comparativa de los parámetros neurológicos medibles que permitan evaluar objetivamente la mejoría o el mantenimiento clínico. Adicionalmente mantener una monitorización permanente del uso del producto solicitado para la detección oportuna y su respectivo reporte. (Sospechas de eventos adversos asociados al uso del medicamento, en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos)

**3.9.16.** El 29 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036513 del 18 de marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para los productos Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®) + Vitamina B2 (Riboflavina)

**CONCEPTO:** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y fórmula médica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados para la patología con que cursa el paciente.

**3.9.17.** El 29 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala



Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036289 del 18 de Marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A.S Para el producto levotiroxinasodica 500 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado en el manejo del hipotiroidismo secundario. En virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.18.** El 29 de marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036517 del 18 de marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A. Para los productos Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®) + Vitamina B2 (Riboflavina)

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, no se describe cuáles son los beneficios (Indicadores clínicos o paraclínicos) con el uso previo de los productos solicitados, no hay evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia de los productos Ubiquinol y Riboflavina en el manejo de la patología del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos requiere se especifique y allegue:

- Tiempo de uso de Ubiquinol, dosis y resultados explícitos con su uso
- Evidencia científica robusta que demuestre la seguridad y eficacia en el tratamiento de la Leucoencefalopatía mitocondrial.

**3.9.19.** El 29 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036230 del 18 de Marzo de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto inhibidor c1 Esterasa 2100 UI.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que

1. Se requiere la evidencia científica robusta que demuestre la eficacia y seguridad del Inhibidor C1 esterasa recombinante (Ruconest®) en el manejo de



ataques agudos del angiedema hereditario en la población pediátrica. (Ya existe en el mercado el Icatibant, medicamento que está indicado para el tratamiento sintomático de episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos (con deficiencia de la esterasa C1).

2. Cuál es el análisis de riesgo beneficio para la paciente con el uso del producto Inhibidor C1 esterasa recombinante (Ruconest®) en dosis semanales, si no tiene indicación de uso profiláctico y tiene restricciones de uso para el compromiso laringeo del angioedema? (Eficacia).

3. Se debe actualizar la Historia Clínica del médico especialista, la prescripción es de agosto de 2015

**3.9.20.** El 29 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016035964 del 18 de Marzo de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S Para el producto Blinatumomab 35 mcg polvo liofilizado.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persisten las condiciones de que la evidencia corresponde a estudios fase III en curso, lo cual no permite sacar conclusiones de la eficacia y seguridad del producto, además existe como alternativa el uso de la forma Liposomal de la Vincristina que tiene evidencia de beneficios en el manejo de pacientes con LLA precusores B Cromosoma Philadelphia negativo que respondieron a la terapéutica que incluye la Vincristina medicamento que tiene estudios de seguridad y eficacia robustos en este tipo de pacientes. Finalmente los soportes no describen los criterios para no haber utilizado otras alternativas terapéuticas disponibles en el país (Asparaginasa por ejemplo) ni el estado funcional de la paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.21.** El 29 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016035960 del 18 de Marzo de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S Para el producto Blinatumomab 35 mcg polvo liofilizado

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persisten las condiciones de que la evidencia corresponde a estudios fase III en curso, lo cual no permite sacar conclusiones de la eficacia y seguridad del

producto, además existe como alternativa el uso de la forma Liposomal de la Vincristina que tiene evidencia de beneficios en el manejo de pacientes con LLA precursores B Cromosoma Philadelphia negativo que respondieron a la terapéutica que incluye la Vincristina medicamento que tiene estudios de seguridad y eficacia robustos en este tipo de pacientes. Finalmente los soportes no describen los criterios para no haber utilizado otras alternativas terapéuticas disponibles en el país (Asparaginasa por ejemplo) ni el estado funcional de la paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.22.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016040021 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S. Para el producto Blinatumomab 35 mcg/ vial polvo liofilizado.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persisten las condiciones de que la evidencia corresponde a estudios fase III en curso, lo cual no permite sacar conclusiones de la eficacia y seguridad del producto, además existe como alternativa el uso de la forma Liposomal de la Vincristina que tiene evidencia de beneficios en el manejo de pacientes con LLA precursores B Cromosoma Philadelphia negativo que respondieron a la terapéutica que incluye la Vincristina medicamento que tiene estudios de seguridad y eficacia robustos en este tipo de pacientes. Finalmente los soportes no describen los criterios para no haber utilizado otras alternativas terapéuticas disponibles en el país (Asparaginasa por ejemplo) ni el estado funcional de la paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.23.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016012217 mediante radicación el día 29 de marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012217 del 29 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Strivarga Regorafenib 40 mg.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el médico tratante sustenta que la paciente se viene beneficiando del uso del medicamento solicitado, con criterios clínicos y seguimiento de marcador

tumoral. Por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte oportuno de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.24.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016040017 del 29 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S. Para el producto Ataluren 125 mg – 250 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda para nuevas solicitudes la información comparativa de los parámetros neurológicos medibles que permitan evaluar objetivamente la mejoría o el mantenimiento clínico

**3.9.25.** El 01 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013404 del 30 de marzo de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona x 200 mg

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no precisar y adjuntar los criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos. No adjuntaron el Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar en caso de haberla tomado, ni describieron los tratamientos que ha recibido el paciente, precisando dosis, duración y resultados. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso

**3.9.26.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016020418 mediante radicación el día 23 de marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016024142 del 26 de febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegarlos Criterios para realizar diagnóstico de enfermedad renal poliquística autosómica dominante, patología para la que solicitan el medicamento Tolvaptan. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso

**3.9.27.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016002569 mediante radicación el día 29 de marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016024505 del 26 de febrero de 2016 allegado por Biotoscana S.A.S. Para el producto Acido Quenodesoxilico 250 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento precisando el diagnóstico y la indicación del medicamento solicitado en este caso particular, en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.28.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016039966 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el Producto Anagrelide 0,5 mg capsula.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.



**3.9.29.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016039899 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Anagrelide 0,5 mg capsula.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.30.** El 01 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016038293 del 28 de marzo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4 mg cap. (Pomalyst®)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se aclare el manejo que ya recibió con Pomalidomida (no figuran en datos del Invima autorización del medicamento), dosis, duración, resultados (describen falla) adicionalmente se requiere la evidencia científica robusta que demuestre la seguridad y eficacia del uso de nuevo de la Pomalidomida con Daratumumab, medicamento que tiene requerimientos de la SEMPB (acta 03/216)

**3.9.31.** El 01 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016039033 del 29 de marzo de 2016 allegado por Orphan Pharma S.A.S. Para el producto Cloruro de potasio 20 meq tableta.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a



**medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.32.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016038041 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A Para el producto Nintedanib 100 mg

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que actualmente existe una alternativa terapéutica que aprobó la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad en fibrosis pulmonar idiopática (Pirfenidona); por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita que el médico tratante precise cuáles son los criterios clínicos y/o paraclínicos para descartar el uso de la Pirfenidona

**3.9.33.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016038039 del 23 de Marzo de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150 mg y 100 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se encuentra que la Tomografía de alta resolución de Torax TACAR no concluye que se trate de un patrón de Neumonía intersticial usual, no hay resultado de biopsia y adicionalmente se evidencia que actualmente existe una alternativa terapéutica que aprobó la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad en fibrosis pulmonar idiopática (Pirfenidona); por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita que el médico tratante precise cuáles son los criterios clínicos y/o paraclínicos para descartar el uso de la Pirfenidona y enviar los soportes de:

- 1\_ Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
- 2\_ Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede donde verificaron que tenía patrón NIU
- 3\_ Clasificación de la severidad del cuadro clínico, estado funcional del paciente

**3.9.34.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

respuesta al Auto 2016002575 mediante radicación el día 29 de marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026872 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Keytruda Pembrolizumab.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se encuentra que describen el uso de las alternativas disponibles en el mercado. Sobre la información del medicamento solicitado, Pembrolizumab los estudios fase III aún se encuentran en curso lo cual no permite sacar conclusiones definitivas del medicamento. Persisten las condiciones de resultados de baja relevancia clínica en cuanto a la supervivencia libre de progresión y faltan datos de supervivencia global lo que genera dudas sobre el balance riesgo-beneficio para su uso en el paciente. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia en este caso particular.

**3.9.35.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016038570 del 29 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Creatina Monohidrato (Cytotine) 1,5 g/15 ml Suspension oral.

**CONCEPTO** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar: Evidencia científica robusta sobre los beneficios atribuibles al uso de la creatina como suplencia, para el manejo de la disfibrinopatía del paciente. Copia de los paraclínicos solicitados para hacer diagnóstico de la Distrofia de Duchenne. Describir los medicamentos que han sido utilizados, duración, dosis resultados Plan de seguimiento o monitorización de resultados con el uso del medicamento que solicitan

**3.9.36.** El 01 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016037964 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Pembrolizumab 50 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información de la evidencia científica robusta que

## soporte la seguridad y eficacia del producto para el manejo de Carcinoma Renal estadio IV

**3.9.37.** El 04 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016039963 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el Producto Regorafenib 40 mg tableta.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste la incertidumbre que resulta de examinar la eficacia del regorafenib en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, efectos adversos y calidad de vida, dado que se encontraron escasas diferencias en tiempos de supervivencia global y libre de enfermedad (1.4 y 0.2 meses respecto al grupo placebo), así como una incidencia de importantes efectos adversos (diarrea, fatiga, reacciones cutáneas, hipertensión), sin obtener diferencias en la calidad de vida con el producto de la referencia. No aportan datos del estado funcional de la paciente. Aún se requiere ampliar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular. Adicionalmente describir el estado funcional de la paciente.

**3.9.38.** El 04 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016020418 mediante radicación el día 23 de marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016020418 del 19 de febrero de 2016 allegado por Astercol Pharma S.A.S Para el producto Cidofovir 375 mg/5 ml (Vistide)

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la aplicación del Cidofovir intralesional con el resultado de la junta multidisciplinaria de Neumología, ORL e infectología pediátrica que en este caso consideran útil tratamientos vía endovenosa. Por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitudes de continuidad se requiere describan explícitamente los beneficios obtenidos con la aplicación del medicamento vía IV. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) –

## Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

**3.9.39.** El 07 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016003064 mediante radicación el día 05 de Abril de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030561 del 09 de Marzo de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S Para el producto Vincristina Liposomal encapsulada, vial 5 mg / 31 ml.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información relacionada con el reporte del cromosoma Philadelphia en paciente que cursa con Leucemia Linfoblástica aguda de precursores B fenotipo común y refractaria a los medicamentos disponibles. Por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.40.** El 07 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016042434 del 01 de Abril de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. S.A.S. Para el producto Cidofovir 375 mg, Probenecid 500 mg.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora considera que se han agotado las alternativas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización de la función renal e informar de los resultados obtenidos. En el caso de reacciones adversas: mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos estableció que la información de los eventos adversos en Farmacovigilancia deben ser allegados a través de la plataforma de “reporte en línea” a partir del 01/04/2016

**3.9.41.** El 07 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016041289 del 01 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Cianocobalamina (vitamina b 12) Clorhidrato de tiamina b1) Clorhidrato de piridoxina (vitamina b6) 250 mcg 100 mg 50 mg capsula.



**Concepto:** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre la indicación de la combinación de medicamentos solicitada con la evidencia científica robusta que respalde el uso del producto solicitado. Además, aclarar la razón por la cual no se usan los medicamentos incluidos en el POS con los principios activos solicitados, o combinaciones disponibles en el mercado.

**3.9.42.** El 07 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016041658 del 01 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A.S . Para el producto Pirferidona 267 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la pirfenidona en paciente con diagnóstico confirmado de Fibrosis Pulmonar Idiopática, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.43.** El 07 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016044526 del 07 de Abril de 2016 allegado por Strenuus Pharma LtdaS.A.S . Para el producto Cidofovir 375 mg, Probenecid 500 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, se evidencia tolerancia y adecuada respuesta al uso del Anagelide, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del producto en éste caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos



## **circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.44.** El 07 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016043172 del 05 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el producto Cloruro de potasio 20 meq tableta.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.45.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025099 del 06 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A., Para el producto Opdivo (Nivolumab) 100 mg/10 ml.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento precisando el plan de monitorización del uso del medicamento solicitado y los datos explícitos del paciente, en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de la sospecha de eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.46.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025098 del 06 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A., Para el producto Opdivo (Nivolumab) 100 mg/10 ml.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de

**Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento precisando el plan de monitorización del uso del medicamento solicitado y los datos explícitos del paciente, en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de la sospecha de eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.47.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025096 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A., Para el producto Opdivo (Nivolumab) 100 mg/10 ml.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento precisando el estado del paciente y de los estudios solicitados. Adicionalmente las guías internacionales versión 2016 incluyen el manejo con el producto solicitado en los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña y adenocarcinoma y ALK y EGFR desconocido, en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de la sospecha de eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.48.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030558 del 06 de abril de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S Para el producto Vincristina Liposomal encapsulada, vial 5 mg / 31 ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que sustentan el uso de la forma Liposomal de la Vincristina (medicamento que ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda), como alternativa en el manejo de paciente con refractariedad a las terapias disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.49.** El 08 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta a requerimiento mediante correspondencia con oficio 16024099, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento del 0170472016 de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016016689 del 12 de febrero de 2016 allegado por Human Bioscience Para el producto Asparaginasa Pegilada

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado amplió la información relacionada con la reacción alérgica que el paciente presentó con el uso de la L Asparaginasa antes de realizar la “Prueba de sensibilidad” (Test que no tiene evidencia científica robusta que respalde el valor predictivo). Por lo anterior la sala considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.50.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 20160447907 del 12 de Abril de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el Producto Lomitapide 5 mg capsula.

**Concepto:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la siguiente información:

1. Precisar cuales son los criterios mediante los cuales se diagnosticó la hipercolesterolemia familiar como homocigota?
  - Confirmación genética?
  - Datos de cLDL con y sin tratamiento?
  - Datos de cLDL de ambos progenitores?

2. Cómo se descartó que la elevación del Colesterol se relacione con el Hipotiroidismo con que cuenta la paciente?
3. Cual fue el plan de manejo con los medicamentos disponibles en el mercado, duración, dosis, resultados y metas? (Con respecto a valores de 2014 han disminuido en 35,6% el Colesterol total y disminuyo en 36,9% el cLDL)
4. Cual es el Plan de manejo y control del uso del medicamento solicitado Lmitapide con Inhibidores débiles del CYP3A4: como la Fluoxetina, anticonceptivos orales. (Los inhibidores débiles del CYP3A4 incrementan la exposición al Lomitapide en aproximadamente 2 veces)?
5. Prueba de embarazo? Manejo del riesgo?

**3.9.51.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016045556 del 07 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto CORPOTASIN LP®(Cloruro de potasio 1500 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad del uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.52.** El 08 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016002351 mediante radicación el día 07 de Abril de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025237 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A Para el producto Ataluren, Translarna®

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando los soportes clínicos, documentos de identidad y carta con los datos completos y correspondientes al paciente que ha tolerado el ataluren y presentado beneficios clínicos con su uso. Por lo tanto se encuentra justificada la continuidad del



medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. De acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se esperan los reportes por la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.52.** El 11 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016009907 del 07 de abril de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona x 200 mg

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no dar allegar copia de la Tomografía computada de alta resolución. El consenso oficial ATS/ERS/JRS/ALAT establece que el valor predictivo positivo de la TCAR en el diagnóstico de la FPI es del 90 al 100% Por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.53.** El 11 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación del 29/03/2016 correspondiente al radicado 2016017419 del 05 de febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona x 200 mg

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, dado que no adjuntaron el TAC de alta resolución de Tórax, TACAR (los reportes son de TA de Tórax simple) examen que hace parte de los criterios para la confirmación del diagnóstico de Fibrosis pulmonar idiopática , por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.54.** El 11 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación

correspondiente al radicado 2016014823 del 07 de Abril de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el Producto Pirfenidona 200 mg tableta.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información relacionada con los criterios para confirmar diagnóstico de Fibrosis Pulmonar idiopática por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente de la función hepática durante uso del producto solicitado y detección temprana de los eventos adversos asociados. Para realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos cuentan con la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.55.** El 11 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016044632 del 07 de abril de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el Producto Regorafenib 40 mg tableta.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte oportuno de los eventos adversos asociados a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.56.** El 12 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016043337 del 05 de Abril de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el Producto Lomitapide 5 mg capsula.

**Concepto:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y modificación de paraclínicos como respuesta al uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

**Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitoreo estricto de función hepática y cardiovascular además de la detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.57.** El 12 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016043339 del 05 de Abril de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el Producto Lomitapide 10 mg capsula.

**Concepto:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. . Se recomienda monitoreo estricto de función hepática y cardiovascular además de la detección oportuna de los eventos adversos asociados para lo que cuentan con la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.58.** El 12 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016043343 del 05 de Abril de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el Producto Lomitapide 20 mg capsula.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recuerda la importancia de medidas no farmacológicas que coadyuven en el mantenimiento de niveles de Colesterol total, Colesterol LDL, en niveles aceptables. Además mantener la monitorización permanente durante uso del producto solicitado, realizando el reporte oportuno de las sospechas de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos

### **circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.59.** El 12 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016044486 del 07 de Abril de 2016 allegado por Gestifarma S.A.S . Para el producto Esbriet® o Pirfenex®(pirfenidona 200 mg)

**CONCEPTO:**Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

**1\_Copia legible de resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y de la Biopsia pulmonar enunciada en los antecedentes y carta de solicitud**

**2\_Concepto de la junta médica que analizaría caso del paciente, que describen en la Historia Clínica**

**3\_Resultados explícitos de paraclínicos antes y después del uso de la Pirfenidona que según historia clínica recibe desde hace dos años sin solicitudes al Invima(valoración clínica y de paraclínicos antes y posterior al uso de este medicamento)**

**4\_Precisar el estadio de la patología pulmonar y evidencia que soporte la eficacia y seguridad del uso de la Pirfenidona en los pacientes con Fibrosis pulmonar “severa”**

**3.9.60.** El 12 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016044529 del 07 de Abril de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre: Cuál es la evidencia científica robusta que soporte que la paciente no se beneficie con el uso de las alternativas disponibles en el país (Régimen con interferón o sin interferón; Boceprevir, Telaprevir Daclatasvir, Asunaprevir)

**3.9.61.** El 12 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala



Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016043173 del 05 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A., Para el producto Asfotasa alfa 28 mg/0.7 ml.Strensiq®

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada: Descripción del estudio genético, resultados de avances de paraclínicos, la Historia clínica de la evolución del paciente y la evidencia científica disponible sobre el uso del producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar

1. Documento de identidad correspondiente a la edad del paciente
2. Aclarar la identificación del paciente en los encabezados de la Historia Clínica y unificar los datos del documento de identidad
3. Precisar la concentración solicitada pues los datos de la cata y de la formula no coinciden
4. Describir el plan de seguimiento del uso del medicamento solicitado (clínico y de paraclínicos) y de monitorización de los riesgos asociados al uso del medicamento solicitado.

Se recuerda el reporte inmediato al INVIMA de las reacciones adversas de acuerdo a lo estipulado en la Resolución 1403/2007 : [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.62.** El 14 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046182 del 11 de abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Anagrelide 0,5 mg capsula.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda allegar la formula medica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la duración exacta del tratamiento. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. (Ver la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos)

**3.9.63.** El 14 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016047096 del 12 de Abril de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el Producto Lomitapide 5 mg capsula.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la información sobre el análisis de los últimos controles con respecto a los resultados del perfil lipídico de septiembre de 2015

**3.9.64.** El 14 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046185 del 11 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 ui.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.65.** El 14 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016045541 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Anagrelide 0,5 mg capsula.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos

**adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.66.** El 14 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a respuesta del 08/04(2016 al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026572 del 25 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el producto inhibidor c1 Esterasa polvo liofilizado 500 UI.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia que tiene deficiencia de inhibidor de C1 esterasa, que controla con Icatiban los episodios agudos, que ha tenido una hospitalización por el edema angioneurotico, que según valoración del especialista, las crisis han aumentado en frecuencia existiendo riesgo de aumentar en la severidad. Por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento Inhibidor C1 esterasa para la profilaxis, en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.67.** El 14 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016002769 de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013528 del 12 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A., Para el producto Asfotasa alfa. Strensiq 28 mg/0.7 ml.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre el diagnóstico genético, paraclínicos, hallazgos examen físico y riesgos a controlar. Por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.68.** El 14 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046896 del 14 de Abril de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Tolvaptan 15 mg caja x 10 comprimidos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

- Criterios para realizar diagnóstico de enfermedad renal poliquística autosómica dominante
- Copia de los paraclínicos con que se confirma diagnóstico (análisis genético molecular?)
- Ampliación de Historia familiar relacionada con la enfermedad poliquística renal

**3.9.69.** El 15 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046784 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Pembrolizumab 50 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa estado funcional de la paciente, respuesta a temozolamida
2. Completar los soportes de la Historia clínica que llegó incompleta
3. Adjuntar la evidencia científica robusta que demuestre la eficacia y seguridad del Pembolizumab en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico BRAF no mutado en progresión

**3.9.70.** El 15 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046784 del 30 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Pembrolizumab 50 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa estado funcional de la paciente, respuesta a temozolamida



2. **Completar los soportes de la Historia clínica que llegó incompleta**
3. **Adjuntar la evidencia científica robusta que demuestre la eficacia y seguridad del Pembolizumab en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico BRAF no mutado en progresión**

**3.9.71.** El 15 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046792 del 14 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta.

**CONCEPTO:**Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

**Ampliación de la información: evidencia científica para no usar los medicamentos antivirales disponibles en el país en la paciente. (Daclatasvir, asunaprevir)**  
**Precisar si el paciente participa en ensayo clínico**

**3.9.72.** El 15 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016046789 del 12 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta

**CONCEPTO:**Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe adjuntar:**Resultados de lo solicitado según Historia Clínica para la determinación de resistencias. Polimorfismo Q80KEvidencia científica robusta que soporte las razones para no usar los medicamentos disponibles en el país (Boceprevir, Telaprevir, Daclatasir, Asunaprevir) en pacientes con hepatitis C y transaminasas elevadas Precisar si el paciente hace parte de estudios de investigación**

**3.9.73.** El 15 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016047774 del 13 de abril de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150 mg y 100 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se encuentra que el staff de neumología consideró la alternativa terapéutica de la pirfenidona, medicamento con evaluación farmacológica aprobada por la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad en fibrosis pulmonar idiopática, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.74.** El 15 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016047781 del 13 de abril de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150 mg y 100 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada que muestra un diagnóstico confirmado de fibrosis pulmonar idiopática y la existencia de una alternativa terapéutica que la junta médica del 02/03/2016 incluyó en las opciones de tratamiento, (Pirfenidona o Nintedanib), y que tiene aprobación de la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad en fibrosis pulmonar idiopática (Pirfenidona). Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.75.** El 18 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta a requerimiento Respuesta a requerimiento frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011582 del 18 de abril de 2016 allegado por Human Bioscience Para el producto Asparaginasa Pegilada

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar lo solicitado: evidencia científica que permita demostrar la diferencia de las tasas de infecciones entre el uso de la L Asparaginasa y la Pegilada. Si precisan que no se trata de una reacción de hipersensibilidad. Por lo tanto, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.76.** El 21 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la Respuesta a requerimiento correspondiente al radicado 2016011574 del 15 de abril de 2016 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que se ha aplicado la L asparaginasa y que ha presentado reacciones locales que han mejorado con medidas locales y analgésicos. No se trata de una reacción de hipersensibilidad. Por lo tanto, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso y resume las revisiones del uso de la L asparaginasa E Coli, la forma Pegilada y la Asparaginasa Erwiniana: La siguiente revisión incluye que el uso de las formas pegilada y la Erwiniana se acepta en los casos de alergia a la L asparaginasa E Coli y/o que esta es la opción de manejo de los pacientes con Leucemia Linfocítica aguda

1. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli página 104 capítulo Efectividad de L-asparaginasa.
2. Las guías de la National comprehensive network año 2016 para Leucemia describen el uso de la L Asparaginasa E Coli, pero aclaran que no cuentan con disponibilidad en el mercado. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
3. En Argentina. En relación al uso de nuevas formulaciones debemos mencionar a la Peg-Asparaginasa disponible en nuestro país y autorizada por ANMAT en caso de reacciones alérgicas a la Asparaginasa nativa (actualmente autorizada en 1° línea FDA). [http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH\\_GUIA2012\\_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf](http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf)
4. En Cuba: La preparación de elección es la L-Asa proveniente de E.coli a una dosis de 5000 U x m<sup>2</sup> de SC x dosis ev cada 3er día x 8 ♣ Si se presenta una reacción alérgica alternativamente se empleará L-Asa de Erwinia a 10,000 u x m<sup>2</sup> de SC cada 2 días hasta completar las dosis ♣ Si se dispone de PEG-L-Asa puede emplearse a 1000 u x m<sup>2</sup> de SC x 1 o 2 dosis cada 2 semanas dependiendo de las dosis pendientes. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla\\_pediatria.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf)
5. Estudio BFM-95 MODIFICADO COG G.H.O.M.P.V. - 2006 Reacción anafiláctica con Asparaginasa (E. Coli) sustituir por Asparaginasa Erwinia o PEG asparaginasa (Oncaspar) 1 dosis de PEG Asparaginasa equivale (25.000UI) = 4 – 6 dosis de E. Coli. PEG Asparaginasa debe administrarse a intervalos de 2-4 semanas. Reacción alérgica a PEG Asparaginasa puede sustituirse por

**Asparaginasa de Erwinia C si no la ha recibido antes.**

<http://www.fundacionbadan.org/ArchivosMiscelaneos/PROTOCOLO%20BFM-95%20MODIFICADO%202006.pdf>

6. **BFM intercontinental NORMAS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) CON EL PROTOCOLO IC-BFM-20002.** Autores: Grupo BFM Intercontinental. L-Asparaginasa (L-Asa) de E.coli: 5,000 U/m<sup>2</sup> /día ev. en 1 hora los días 12,15,18,21,24,27,30 y33. En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepatóxica al igual que la VCR así que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la P debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla\\_pediatria.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf)
7. En México “PROTOCOLO DE LA ATENCIÓN PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. GUÍA CLÍNICA Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO” Existen varias formas de L-Asparaginasa disponibles para usarse en el tratamiento de los niños con LLA, la L-Asparaginasa E. coli es la más usada. La pegaspargasa representa una forma alternativa de la L-Asparaginasa en la que la enzima E. coli está modificada por el adjunto covalente glicol polietileno. La pegaspargasa tiene una vida media sérica mucho más larga que la L-asparaginasa E. coli nativa, lo cual le permite propiciar una reducción de la asparagina con una administración menos frecuente. Una dosis única intramuscular de pegaspargase administrada conjuntamente con vincristina y prednisona durante la terapia de inducción, parece tener una actividad y toxicidad similar a la de 9 dosis de L- asparaginasa E. coli intramuscular (3 veces a la semana por 3 semanas). <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpf/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
8. **NCBI. El polietilenglicol conjugado L-asparaginasa o L-asparaginasa nativa en combinación con agentes estándar para niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda recaída de médula ósea: un estudio del Grupo de Oncología Infantil (POG 8866).** La PEG asparaginasa es un agente útil en pacientes con reacciones alérgicas a la asparaginasa nativa. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042277>
9. **Antioquia. El Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA. Ofició al INVIMA y al Ministerio de salud y protección social, describiendo el uso de la forma pegilada de la L asparaginasa para los casos de alergia a la L asparaginasa: “(...) El medicamento PEG-Asparaginasa o Asparaginasa Pegilada, no cuenta en Colombia con un registro sanitario que**



permita su comercialización. La problemática identificada por el Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA se basa en que el medicamento se requiere cuando existe pacientes que reaccionan inmunológicamente a la L - asparaginasa el cual es el medicamento autorizado como de elección(..)”

10. NCBI.[Pediatr Blood Cancer. 2010 Feb; 54\(2\):199-205. doi: 10.1002/pbc.22225.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973) Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. La asparaginasa Erwinia se debe considerar para los pacientes de E. coli-asparaginasa alérgica <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973>
11. En la Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría Update on L-asparaginase treatment in paediatrics. 2013 se describen diferentes protocolos para manejo de LLA en los que se encuentra que la mayoría inicia con L asparaginasa. Es decir los pacientes tienen diferentes posibilidades de manejo diferentes al protocolo BFM: Tabla 3. Asparaginasa en los diferentes protocolos actuales

| Protocolo                     | Ciclo        | Riesgo | Primera línea         |                         |           |           | Segunda línea  |                         |
|-------------------------------|--------------|--------|-----------------------|-------------------------|-----------|-----------|----------------|-------------------------|
|                               |              |        | Formulación           | Dosis UI/m <sup>2</sup> | Vía       | Intervalo | Formulación    | Dosis UI/m <sup>2</sup> |
| SEHOP2005                     | IND          | RE     | <i>E. coli</i> nativa | 5.000 x10               | Im        | 48h       | <i>Erwinia</i> | +50%                    |
|                               |              | AR/MAR |                       | 10.000x10               |           | 48h       |                |                         |
|                               | INF          | AR     |                       | 10.000x10               |           | 48h       |                |                         |
|                               | MANT         | AR     |                       | 10.000x4                |           | Mensual   | PEG-ASP        | 2.500/1.250             |
|                               | Bloque A,B,C | MAR    |                       | 10.000x3/5              |           | Mensual   |                |                         |
| PETHEM ABR 2001RI 1996AR 2005 | IND          | BR/RI  | <i>E. coli</i> nativa | 10.000x9                | iv(1h)/im | 24h3/se m | <i>Erwinia</i> | Doble                   |
|                               |              | AR     |                       | 10.000x9                |           | 48h       |                |                         |
|                               | RI-CON       | BR     |                       | 10.000x6                |           | 24h2/se m |                |                         |
|                               |              | RI     |                       | 10.000x6                |           | 24h2/se m |                |                         |

| Protocolo | Ciclo    | Riesgo | Primera línea         |                         |            |           | Segunda línea  |                         |
|-----------|----------|--------|-----------------------|-------------------------|------------|-----------|----------------|-------------------------|
|           |          |        | Formulación           | Dosis UI/m <sup>2</sup> | Vía        | Intervalo | Formulación    | Dosis UI/m <sup>2</sup> |
|           |          | AR     |                       | 20.000x2                |            | Mensual   |                |                         |
|           | MANT+REF | BR     |                       | 20.000x5                |            | Mensual   |                |                         |
|           |          | RI     |                       | 20.000x7                |            | Mensual   |                |                         |
|           |          | AR     |                       | 20.000x6                |            | Mensual   |                |                         |
| St. Jude  | IND      |        | <i>E. coli</i> nativa | 10.000x9                | im         | 48h       | <i>Erwinia</i> | 20.000-40.000           |
|           | CONS     | BR     |                       | 10.000x18               |            | 48h       |                |                         |
|           |          | RE/AR  |                       | 25.000x6                |            | Semana    |                |                         |
| BFM       |          |        | PEG-ASP               | 2.500                   | iv (2h)/im |           | <i>Erwinia</i> | 10.000-20.000           |
| DFCI      | INF      | RE/AR  | <i>E. coli</i> nativo | 25.000x30               |            | Semana    | <i>Erwinia</i> | 25.000                  |
|           |          |        | PEG-ASP               | 2.500 x30               |            | Semana    |                |                         |

AR: alto riesgo; BFM: Berlin-Frankfurt-Munster; BR: bajo riesgo; CONS: consolidación; DFCI: Dana-Farber Cancer Institute; IND: inducción; INF: intensificación; MANT: mantenimiento; MANT+REF: mantenimiento con refuerzo; MAR: muy alto riesgo; PETHEMA: Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RI-CON: reintroducción consolidación; SEHOP: Sociedad Española Hematología y Oncología Pediátricas. <http://www.analesdepediatría.org/es/actualizacion-del-tratamiento-con-l-asparraginas/articulo/S1695403313001537/#tbl0015>

**3.9.77.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016002956 mediante radicación el día 18 de Abril de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028459 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A., Para el producto Opdivo (Nivolumab) 100 mg/10 ml.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la

**información de los resultados de las tasas de respuesta e impacto en sobrevida libre de progresión con el uso del Nivolumab comparado con Docetaxel y las contraindicaciones para uso de otros medicamentos , por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.78.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016049343 del 14 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que no existen alternativas disponibles en el mercado uso alternativas disponibles en paciente con reinfección del injerto hepático por virus de hepatitis C, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.79.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016051067 del 19 de Abril de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el Producto Pirfenidona 200 mg tableta.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar

- a) Adjuntar copia del reporte de la tomografía axial computarizada de alta resolución. TCAR de tórax. El valor predictivo positivo de la TCAR en el diagnóstico de la FPI es del 90 al 100% (Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática – ALAT – 2015)
- b) Copia de la valoración multidisciplinaria para la confirmación del diagnóstico (Neumología, radiología y patología por ejemplo)

**3.9.80.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016039971 del 19 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el Producto Inhibidor c1 esterasa 500 ui polvo liofilizado.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que se cuenta con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario y que han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente incluyendo el medicamento Icatibant autorizado por el INVIMA para el manejo de los episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la información en la siguiente dirección [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.81.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016051072 del 19 de Abril de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. Para los productos Ubiquinol Liposomal 100 mg/1 ml botella x 170 ml, Creatina Mono hidrato suspensión oral 1,5g / 15 ml frasco x 480 ml.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia del producto Coenzima Q – Ubiquinol, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para el producto de la referencia:

Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la



enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1).

**Antioxidantes y otros tratamientos farmacológicos para ataxia de Friedreich (revisión Cochrane 2012):**

Se incluyeron estudios controlados aleatorizados (ECA) o cuasi-ECA de tratamientos farmacológicos en pacientes con diagnóstico confirmado de ataxia de Friedreich. El resultado primario fue el cambio en la escala para la ataxia (ICARS) luego de 12 meses. Los resultados secundarios incluían cambios en el ventrículo izquierdo medido por resonancia o ecocardiograma. Un estudio cumplió con los criterios de selección utilizando idebenona un análogo sintético de la coenzima Q 10. En cuanto al resultado primario cambio en la escala para la ataxia, no se encontraron diferencias significativas al comparar con placebo. Como conclusión el autor refiere que ningún estudio controlado aleatorizado utilizando idebenona o cualquier otro tratamiento farmacológico ha mostrado beneficios significativos en los síntomas neurológicos asociados a ataxia de Friedreich (2).

(1) 1Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.

2Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD007791. DOI:10.1002/14651858.CD007791.pub3.

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus síndrome (MELAS) es uno de los trastornos mitocondriales de herencia materna más frecuentes. El síndrome MELAS es una enfermedad multiorgánica con amplias manifestaciones que incluyen episodios tipo ictus, demencia, epilepsia, acidemia láctica, miopatía, dolores de cabeza recurrentes, deterioro de la audición, diabetes y la estatura baja. La mutación más común asociado con el síndrome de MELAS es la mutación m.3243A> G en el gen MT-TL1 que codifica el ARNt mitocondrial (Leu (UUR)). La mutación m.3243A> G en deterioro de traducción mitocondrial y la síntesis de proteínas incluyendo las subunidades de complejos de electrones mitocondrial cadena de transporte que conducen al deterioro de la producción de energía mitocondrial. La incapacidad de las mitocondrias disfuncionales para generar energía suficiente para satisfacer las necesidades de diversos órganos como resultado la disfunción de múltiples órganos observada en el síndrome de MELAS. La deficiencia de energía también puede estimular la proliferación mitocondrial en el músculo liso y las células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos que conducen a la angiopatía y deterioro de la perfusión de la sangre en la microvasculatura de varios órganos. Estos eventos contribuirán a las complicaciones observadas en el síndrome

**MELAS**, particularmente los episodios tipo ictus. Además, la deficiencia de óxido nítrico se produce en el síndrome MELAS y puede contribuir a sus complicaciones. No hay un enfoque de consenso específica para el tratamiento del síndrome MELAS. La administración es en gran medida sintomático y debe incluir un equipo multidisciplinario. Los estudios no cegados mostraron que el tratamiento con L-arginina mejora los síntomas de episodios tipo ictus y disminuye la frecuencia y severidad de estos episodios. Además, la carnitina y la coenzima Q10 se usan comúnmente en el síndrome MELAS sin eficacia probada. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523>

Por lo anterior no se recomienda el uso de los productos solicitados para este caso particular dado que no soportan ni eficacia ni seguridad en el manejo de la patología con que cursa la paciente.

**3.9.82.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016051069 del 19 de Abril de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el Producto Pirfenidona 200 mg tableta.

**CONCEPTO:**Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- Reporte de baciloscopias y marcadores de inmunidad para descartar origen autoinmune
- Revisar cantidad solicitada. 1539 tabletas = 16 frascos de 100 tabletas (carta solicita 17 frascos)

**3.9.83.** El 22 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016051118 del 19 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el Producto Enzalutamida 40 mg cap.

**CONCEPTO:**Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que de acuerdo con la información de la Dirección de Operaciones sanitarias el medicamento Enzalutamida tiene Registro sanitario INVIMA 2016M-0016850 y tiene licencia de importación 21730855-11042016 por lo tanto no cumple con los criterios para ser considerado un medicamento vital no disponible

**3.9.84.** El 25 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento solicitud de importación correspondiente al radicado 2016027662 del 14 de abril de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150 mg y 100 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada que muestra un diagnóstico confirmado de fibrosis pulmonar idiopática y la existencia de una alternativa terapéutica que aprobó la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad en fibrosis pulmonar idiopática (Pirfenidona) la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.85.** El 25 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación del 07/04/2016 correspondiente al radicado 2016020592 del 19 de febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona x 200 mg

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, dado que no adjuntaron el TAC de alta resolución de Tórax, TACAR (los reportes son de TA de Tórax con contraste) examen que hace parte de los criterios para la confirmación del diagnóstico de Fibrosis pulmonar idiopática, los reportes del TAC con contraste plantean múltiples posibilidades diagnósticas, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.86.** El 25 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al mediante radicación el día 12 de abril de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016029818 del 08 de marzo de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del seguimiento a la evolución de los quistes renales (incremento del tamaño) y la función renal, por lo tanto se encuentra justificado el uso del

medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.87.** El 25 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la Respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028303 del 18 de abril de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S. Para el producto Blinatumomab (BLINCYTO) 35 MCG/VIAL POLVO liofilizado.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos de la paciente que cursa con el antecedente de “neutropenia febril” frente a los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos del Blinatumomab que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica. Deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.88.** El 25 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016051861 del 20 de abril de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S. Para el producto Evolocumab x 140 mg/mL

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evidencia que:  
1. La información no es completa para clasificar como “definitiva” la Hipercolesterolemia familiar (Los criterios Lipid Clinic Network holandés suma del



máximo puntaje de cada grupo)

- No hay datos de examen físico de la paciente (IMC? Xantomas? Arco corneal?)
  - No hay Análisis ADN de mutación el gen del receptor de LDL
  - No hay datos explícitos de familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal o Hijos < 18 años con cLDL > percentil 95
2. La información del resumen de Historia Clínica no aclara porqué las estatinas no han sido utilizadas a dosis plenas tolerables.
  3. El resumen no describe el seguimiento a la adherencia al tratamiento integral
  4. No se describe el tipo de “stent” medicado que requirió la paciente
  5. No adjuntan reportes de estudio de función hepática, ni seguimiento a creatina-fosfocinasa
  6. No adjuntan plan de seguimiento previsto para el uso del medicamento solicitado

Por lo tanto se requiere copia de la Historia clínica legible e institucional donde el médico tratante de respuesta a estos hallazgos.

**3.9.89.** El 25 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011571 del 14 de Marzo de 2016 allegado por Human BioScience para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se ha demostrado que el paciente haya presentado una reacción alérgica al uso de la L asparaginasa. Se resumen las revisiones del uso de la L asparaginasa E Coli, la forma Pegilada y la Asparaginasa Erwiniana donde se evidencia que estas dos últimas están indicadas para pacientes que han presentado reacción alérgica a la L asparaginasa E Coli y que existen diferentes protocolos para manejo de LLA.

1. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli página 104 capítulo Efectividad de l-asparaginasa.
2. Las guías de la National comprehensive network año 2016 para Leucemia describen el uso de la L Asparaginasa E Coli, pero aclaran que no cuentan con disponibilidad en el mercado. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

3. En Argentina. En relación al uso de nuevas formulaciones debemos mencionar a la Peg-Asparaginasa disponible en nuestro país y autorizada por ANMAT en caso de reacciones alérgicas a la Asparaginasa nativa (actualmente autorizada en 1° línea FDA). [http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH\\_GUIA2012\\_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf](http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf)
4. En Cuba: La preparación de elección es la L-Asa proveniente de E.coli a una dosis de 5000 U x m<sup>2</sup> de SC x dosis ev cada 3er día x 8 ♣ Si se presenta una reacción alérgica alternativamente se empleará L-Asa de Erwinia a 10,000 u x m<sup>2</sup> de SC cada 2 días hasta completar las dosis ♣ Si se dispone de PEG-L-Asa puede emplearse a 1000 u x m<sup>2</sup> de SC x 1 o 2 dosis cada 2 semanas dependiendo de las dosis pendientes.  
[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla\\_pediatria.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf)
5. Estudio BFM-95 MODIFICADO COG G.H.O.M.P.V. - 2006 Reacción anafiláctica con Asparraginasa (E. Coli) sustituir por Asparraginasa Erwinia o PEG asparraginasa (Oncaspar) 1 dosis de PEG Asparraginasa equivale (25.000UI) = 4 – 6 dosis de E. Coli. PEG Asparraginasa debe administrarse a intervalos de 2-4 semanas. Reacción alérgica a PEG Asparraginasa puede sustituirse por Asparraginasa de Erwinia C si no la ha recibido antes.  
<http://www.fundacionbadan.org/ArchivosMiscelaneos/PROTOCOLO%20BFM-95%20MODIFICADO%202006.pdf>
6. BFM intercontinental NORMAS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) CON EL PROTOCOLO IC-BFM-20002. Autores: Grupo BFM Intercontinental. L-Asparaginasa (L-Asa) de E.coli: 5,000 U/m<sup>2</sup> /día ev. en 1 hora los días 12,15,18,21,24,27,30 y33.En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepatóxica al igual que la VCR así que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la P debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada.[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla\\_pediatria.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf)
7. En México “PROTOCOLO DE LA ATENCIÓN PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. GUÍA CLÍNICA Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO” Existen varias formas de L-Asparaginasa disponibles para usarse en el tratamiento de los niños con LLA, la L-Asparaginasa E. coli es la más usada. La pegaspargasa representa una forma alternativa de la L-Asparaginasa en la que la enzima E. coli está modificada por el adjunto covalente glicol polietileno. La pegaspargasa tiene una vida media sérica mucho más larga que la L-asparaginasa E. coli nativa, lo cual le permite propiciar una reducción de la asparagina con una administración menos frecuente. Una dosis única

- intramuscular de pegaspargase administrada conjuntamente con vincristina y prednisona durante la terapia de inducción, parece tener una actividad y toxicidad similar a la de 9 dosis de L- asparaginasa E. coli intramuscular (3 veces a la semana por 3 semanas).  
<http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpps/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
8. NCBI. El polietilenglicol conjugado L-asparaginasa o L-asparaginasa nativa en combinación con agentes estándar para niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda recaída de médula ósea: un estudio del Grupo de Oncología Infantil (POG 8866). La PEG asparaginasa es un agente útil en pacientes con reacciones alérgicas a la asparaginasa nativa.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042277>
  9. Antioquia. El Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA. Ofició al INVIMA y al Ministerio de salud y protección social, describiendo el uso de la forma pegilada de la L asparaginasa para los casos de alergia a la L asparaginasa: “(...) El medicamento PEG-Asparaginasa o Asparaginasa Pegilada, no cuenta en Colombia con un registro sanitario que permita su comercialización. La problemática identificada por el Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA se basa en que el medicamento se requiere cuando existe pacientes que reaccionan inmunológicamente a la L - asparaginasa el cual es el medicamento autorizado como de elección(..)”
  10. NCBI. [Pediatr Blood Cancer](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973). 2010 Feb; 54(2):199-205. doi: 10.1002/pbc.22225. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. La asparaginasa Erwinia se debe considerar para los pacientes de E. coli-asparaginasa alérgica <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973>
  11. En la Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría Update on L-asparaginase treatment in paediatrics. 2013 se describen diferentes protocolos para manejo de LLA en los que se encuentra que la mayoría inicia con L asparaginasa. Es decir los pacientes tienen diferentes posibilidades de manejo diferentes al protocolo BFM: Tabla 3. Asparaginasa en los diferentes protocolos actuales

| Protocolo | Ciclo | Riesgo | Primera línea         |                         |     |           | Segunda línea  |                         |
|-----------|-------|--------|-----------------------|-------------------------|-----|-----------|----------------|-------------------------|
|           |       |        | Formulación           | Dosis UI/m <sup>2</sup> | Vía | Intervalo | Formulación    | Dosis UI/m <sup>2</sup> |
| SEHOP2005 | IND   | RE     | <i>E. coli</i> nativa | 5.000 x10               | Im  | 48h       | <i>Erwinia</i> | +50%                    |
|           |       | AR/MAR |                       | 10.000x10               |     | 48h       |                |                         |

| Protocolo                     | Ciclo        | Riesgo | Primera línea         |                         |            |           | Segunda línea  |                         |
|-------------------------------|--------------|--------|-----------------------|-------------------------|------------|-----------|----------------|-------------------------|
|                               |              |        | Formulación           | Dosis UI/m <sup>2</sup> | Vía        | Intervalo | Formulación    | Dosis UI/m <sup>2</sup> |
|                               | INF          | AR     |                       | 10.000×10               |            | 48h       |                |                         |
|                               | MANT         | AR     |                       | 10.000×4                |            | Mensual   | PEG-ASP        | 2.500/1.250             |
|                               | Bloque A,B,C | MAR    |                       | 10.000×3/5              |            | Mensual   |                |                         |
| PETHEM ABR 2001RI 1996AR 2005 | IND          | BR/RI  | <i>E. coli</i> nativa | 10.000×9                | iv(1h)/im  | 24h3/se m | <i>Erwinia</i> | Doble                   |
|                               |              | AR     |                       | 10.000×9                |            | 48h       |                |                         |
|                               | RI-CON       | BR     |                       | 10.000×6                |            | 24h2/se m |                |                         |
|                               |              | RI     |                       | 10.000×6                |            | 24h2/se m |                |                         |
|                               |              | AR     |                       | 20.000×2                |            | Mensual   |                |                         |
|                               | MANT+REF     | BR     |                       | 20.000×5                |            | Mensual   |                |                         |
|                               |              | RI     |                       | 20.000×7                |            | Mensual   |                |                         |
|                               |              | AR     |                       | 20.000×6                |            | Mensual   |                |                         |
| St. Jude                      | IND          |        | <i>E. coli</i> nativa | 10.000×9                | im         | 48h       | <i>Erwinia</i> | 20.000-40.000           |
|                               | CONS         | BR     |                       | 10.000×18               |            | 48h       |                |                         |
|                               |              | RE/AR  |                       | 25.000×6                |            | Semana    |                |                         |
| BFM                           |              |        | PEG-ASP               | 2.500                   | iv (2h)/im |           | <i>Erwinia</i> | 10.000-20.000           |
| DFCI                          | INF          | RE/AR  | <i>E. coli</i> nativo | 25.000×30               |            | Semana    | <i>Erwinia</i> | 25.000                  |
|                               |              |        | PEG-ASP               | 2.500 ×30               |            | Semana    |                |                         |

AR: alto riesgo; BFM: Berlin-Frankfurt-Munster; BR: bajo riesgo; CONS: consolidación; DFCI: Dana-FarberCancerInstitute; IND: inducción; INF: intensificación; MANT: mantenimiento; MANT+REF: mantenimiento con refuerzo; MAR: muy alto riesgo; PETHEMA: Programa para el



Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RI-CON: reinducción consolidación; SEHOP: Sociedad Española Hematología y Oncología Pediátricas. <http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-con-l-asparaginasa/articulo/S1695403313001537/#tbl0015>

**Sobre la reacción de aparición de dolor en sitio de aplicación: Los eventos adversos como el dolor en sitio de venopunción tienen diferentes factores que pueden ser intervenibles. Evento adverso prevenible: Resultado no deseado, no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado.** <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Guia-buenas-practicas-seguridad-paciente.pdf>

**“La ocurrencia de eventos adversos durante la administración de quimioterapia antineoplásica aplicada por vía sistémica, es la sumatoria de múltiples factores existentes en el proceso desde su prescripción, preparación y administración del citostático”** <http://acofaen.org.co/wp-content/uploads/2014/06/Boletin-No.-22-.pdf>

**Por lo anterior la sala reitera la negación de la Asparaginasa pegilada**

**3.9.90.** El 27 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la Respuesta a requerimiento solicitud de importación correspondiente al radicado 2016020925 del 20 de abril de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Bitartrato de Cisteamina

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información y soportes que confirman el diagnóstico de Cistinosis e intolerancia al medicamento de liberación inmediata, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.91.** El 27 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016052624 del 21 de abril de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S . Para el producto Translarna® (Atularen) 125 mg – 250 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta (Espirometría sin cambios con respecto a la de hace un año, Ecocardiograma normal, Estabilidad de fuerza de MsSs) con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está

suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Para solicitudes de continuidad se recuerda describir explícitamente los indicadores clínicos y paraclínicos de seguimiento y como se verifica el enfoque integral del tratamiento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.92.** El 27 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 22016052565 del 21 de abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Liotironina (Lyothironine T3)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los resultados del Test de absorción solicitado a la paciente.

**3.9.93.** El 27 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016052528 del 21 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.94.** El 27 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016053314 del 22 de Abril de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Creatina Monohidrato liquido oral 1.5g/15mL

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la historia clínica institucional y legible por parte del medicamento tratante donde se describa:

- Indicadores clínicos y paraclínicos que muestren los resultados obtenidos con el medicamento Creatina
- Allegar la evidencia científica robusta sobre el uso concomitante de medicamento Ataluren y la Creatina en pacientes con identificación del codón de parada prematuro
- Aclarar la posología propuesta teniendo en cuenta la presentación del producto.

**3.9.95.** El 27 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016052629 del 21 de abril de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S . Para el producto Translarna® (Atularen) 125 mg – 250 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización clínica y paraclínica (pruebas periódicas de función hepáticas, perfil lipídico, pruebas de función renal, cuantificación de los niveles de vitamina D), y manejo integral (rehabilitación) con el uso de este medicamento. Se recomienda detección oportuna de los eventos adversos asociados. Ver información en [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

**3.9.96.** El 27 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente al Recurso de reposición del trámite conradicado 2016052006 del 20 de abril de 2016 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto L-Asparaginasa Pegilada 3750 UI

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia el

**uso de la alternativa disponible en el mercado frente a la cual presentó una reacción adversa al medicamento. (Allegaron el reporte de la RAM presentada a la L Asparaginasa), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso en particular**

**3.9.97.** El 27 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente al Recurso de reposición del trámite con radicado 2016051774 del 20 de abril de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 375 mg/5mL

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del Cidofovir para el uso en pacientes con infección por adenovirus, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular

**3.9.98.** El 27 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente al recurso de reposición presentado a la negación de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016050401 del 18 de abril de 2016 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

**CONCEPTO:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia el uso de la alternativa disponible en el mercado frente a la cual presentó una reacción adversa al medicamento. (Allegaron el reporte de la RAM presentada a la L Asparaginasa), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso en particular

**3.9.99.** El 27 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016047581 del 13 de abril de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4 mg cap.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el



médico tratante donde se aclare el manejo que ya recibió con Pomalidomida (no figuran en datos del Invima autorización del medicamento) dosis, duración, resultados (describen falla en los soportes adjuntados) adicionalmente se requiere la evidencia científica robusta que demuestre la seguridad y eficacia del uso de nuevo de la Pomalidomida con el Daratumumab medicamento que tiene requerimientos de la SEMPB (acta 03/216). Adicionalmente aclarar con la administradora de plan de beneficios y/o con el paciente, qué importadora es la autorizada para tramitar la solicitud, frente a la existencia de otra solicitud de otra importadora para mismo paciente, para misma patología

**3.9.100.** El 29 de Abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016052563 del 21 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Pembrolizumab (Keytruda®)

**CONCEPTO:**Revisada la información allegada, se evidencia que no describen los resultados explícitos obtenidos con el uso del medicamento autorizado previamente. Se recomienda reportar los indicadores clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento en mención con la monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.101.** El 29 de abril de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016047583 del 13/04/2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto TRIHEXIDENIDILO (Tryhexyphendyl®)

**CONCEPTO:**Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y estabilidad clínica con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

**3.9.102.** El 05 de mayo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente al Recurso de reposición del trámite con radicado

2016011578 del 20 de abril de 2016 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto L- Asparaginasa Pegilada 3750 UI

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se ha demostrado que el paciente haya presentado una reacción alérgica al uso de la L Asparaginasa. Se resumen las revisiones del uso de la L Asparaginasa E Coli, la forma Pegilada y la Asparaginasa Erwiniana donde se evidencia que estas dos últimas están indicadas para pacientes que han presentado reacción alérgica a la L Asparaginasa E Coli y que existen diferentes protocolos para manejo de LLA.

1. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli página 104 capítulo Efectividad de L-Asparaginasa.
2. Las guías de la National comprehensive network año 2016 para Leucemia describen el uso de la L Asparaginasa E Coli, pero aclaran que no cuentan con disponibilidad en el mercado. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
3. En Argentina. En relación al uso de nuevas formulaciones debemos mencionar a la Peg-Asparaginasa disponible en nuestro país y autorizada por ANMAT en caso de reacciones alérgicas a la Asparaginasa nativa (actualmente autorizada en 1° línea FDA). [http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH\\_GUIA2012\\_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf](http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf)
4. En Cuba: La preparación de elección es la L-Asa proveniente de E. Coli a una dosis de 5000 U x m<sup>2</sup> de SC x dosis ev cada 3er día x 8 ♣ Si se presenta una reacción alérgica alternativamente se empleará L-Asa de Erwinia a 10,000 u x m<sup>2</sup> de SC cada 2 días hasta completar las dosis ♣ Si se dispone de PEG-L-Asa puede emplearse a 1000 u x m<sup>2</sup> de SC x 1 o 2 dosis cada 2 semanas dependiendo de las dosis pendientes. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/IIa\\_pediatria.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/IIa_pediatria.pdf)
5. Estudio BFM-95 MODIFICADO COG G.H.O.M.P.V. - 2006 Reacción anafiláctica con Asparaginasa (E. Coli) sustituir por Asparaginasa Erwinia o PEG asparaginasa (Oncaspar) 1 dosis de PEG Asparaginasa equivale (25.000UI) = 4 – 6 dosis de E. Coli. PEG Asparaginasa debe administrarse a intervalos de 2-4 semanas. Reacción alérgica a PEG Asparaginasa puede sustituirse por Asparaginasa de Erwinia C si no la ha recibido antes. <http://www.fundacionbadan.org/ArchivosMiscelaneos/PROTOCOLO%20BFM-95%20MODIFICADO%202006.pdf>

6. **BFM intercontinental NORMAS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) CON EL PROTOCOLO IC-BFM-20002.** Autores: Grupo BFM Intercontinental. L-Asparaginasa (L-Asa) de E.coli: 5,000 U/m<sup>2</sup> /día ev. en 1 hora los días 12,15,18,21,24,27,30 y33. En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepatóxica al igual que la VCR así que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la P debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla\\_pediatria.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf)
7. En México “PROTOCOLO DE LA ATENCIÓN PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. GUÍA CLÍNICA Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO” Existen varias formas de L-Asparaginasa disponibles para usarse en el tratamiento de los niños con LLA, la L-Asparaginasa E. coli es la más usada. La pegaspargasa representa una forma alternativa de la L-Asparaginasa en la que la enzima E. coli está modificada por el adjunto covalente glicol polietileno. La pegaspargasa tiene una vida media sérica mucho más larga que la L-asparaginasa E. coli nativa, lo cual le permite propiciar una reducción de la asparagina con una administración menos frecuente. Una dosis única intramuscular de pegaspargase administrada conjuntamente con vincristina y prednisona durante la terapia de inducción, parece tener una actividad y toxicidad similar a la de 9 dosis de L- asparaginasa E. coli intramuscular (3 veces a la semana por 3 semanas). <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpf/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
8. **NCBI. El polietilenglicol conjugado L-asparaginasa o L-asparaginasa nativa en combinación con agentes estándar para niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda recaída de médula ósea: un estudio del Grupo de Oncología Infantil (POG 8866).** La PEG asparaginasa es un agente útil en pacientes con reacciones alérgicas a la asparaginasa nativa. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042277>
9. **Antioquia. El Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA.** Ofició al INVIMA y al Ministerio de salud y protección social, describiendo el uso de la forma pegilada de la L asparaginasa para los casos de alergia a la L asparaginasa: “(...) El medicamento PEG-Asparaginasa o Asparaginasa Pegilada, no cuenta en Colombia con un registro sanitario que permita su comercialización. La problemática identificada por el Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA se basa en que el medicamento se requiere cuando existe pacientes

que reaccionan inmunológicamente a la L - asparaginasa el cual es el medicamento autorizado como de elección(..)”

10. NCBI. [Pediatr Blood Cancer](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19672973/). 2010 Feb; 54(2):199-205. doi: 10.1002/pbc.22225. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. La asparaginasa Erwinia se debe considerar para los pacientes de E. coli-asparaginasa alérgica <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973>

11. En la Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría Update on L-asparaginase treatment in paediatrics. 2013 se describen diferentes protocolos para manejo de LLA en los que se encuentra que la mayoría inicia con L asparaginasa. Es decir los pacientes tienen diferentes posibilidades de manejo diferentes al protocolo BFM: Tabla 3. Asparaginasa en los diferentes protocolos actuales

| Protocolo                    | Ciclo        | Riesgo | Primera línea         |                         |           |           | Segunda línea  |                         |
|------------------------------|--------------|--------|-----------------------|-------------------------|-----------|-----------|----------------|-------------------------|
|                              |              |        | Formulación           | Dosis Ul/m <sup>2</sup> | Vía       | Intervalo | Formulación    | Dosis Ul/m <sup>2</sup> |
| SEHOP2005                    | IND          | RE     | <i>E. coli</i> nativa | 5.000 x10               | Im        | 48h       | <i>Erwinia</i> | +50%                    |
|                              |              | AR/MAR |                       | 10.000x10               |           | 48h       |                |                         |
|                              | INF          | AR     |                       | 10.000x10               |           | 48h       |                |                         |
|                              | MANT         | AR     |                       | 10.000x4                |           | Mensual   | PEG-ASP        | 2.500/1.250             |
|                              | Bloque A,B,C | MAR    |                       | 10.000x3/5              |           | Mensual   |                |                         |
| PETHEMABR 2001RI 1996AR 2005 | IND          | BR/RI  | <i>E. coli</i> nativa | 10.000x9                | iv(1h)/im | 24h3/se m | <i>Erwinia</i> | Doble                   |
|                              |              | AR     |                       | 10.000x9                |           | 48h       |                |                         |
|                              | RI-CON       | BR     |                       | 10.000x6                |           | 24h2/se m |                |                         |
|                              |              | RI     |                       | 10.000x6                |           | 24h2/se m |                |                         |
|                              |              | AR     |                       | 20.000x2                |           | Mensual   |                |                         |
|                              | MANT+REF     | BR     |                       | 20.000x5                |           | Mensual   |                |                         |
|                              |              | RI     |                       | 20.000x7                |           | Mensual   |                |                         |
|                              |              | AR     |                       | 20.000x6                |           | Mensual   |                |                         |
| St. Jude                     | IND          |        | <i>E. coli</i> nativa | 10.000x9                | im        | 48h       | <i>Erwinia</i> | 20.000-40.000           |
|                              | CONS         | BR     |                       | 10.000x18               |           | 48h       |                |                         |



| Protocolo | Ciclo | Riesgo | Primera línea          |                         |            |           | Segunda línea  |                         |
|-----------|-------|--------|------------------------|-------------------------|------------|-----------|----------------|-------------------------|
|           |       |        | Formulación            | Dosis UI/m <sup>2</sup> | Vía        | Intervalo | Formulación    | Dosis UI/m <sup>2</sup> |
|           |       |        |                        |                         |            |           |                |                         |
|           |       | RE/AR  |                        | 25.000x6                |            | Semana    |                |                         |
| BFM       |       |        | PEG-ASP                | 2.500                   | iv (2h)/im |           | <i>Erwinia</i> | 10.000-20.000           |
| DFCI      | INF   | RE/AR  | <i>E. coli</i> nativao | 25.000x30               |            | Semana    | <i>Erwinia</i> | 25.000                  |
|           |       |        | PEG-ASP                | 2.500 x30               |            | Semana    |                |                         |

AR: alto riesgo; BFM: Berlin-Frankfurt-Munster; BR: bajo riesgo; CONS: consolidación; DFCI: Dana-Farber Cancer Institute; IND: inducción; INF: intensificación; MANT: mantenimiento; MANT+REF: mantenimiento con refuerzo; MAR: muy alto riesgo; PETHEMA: Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RI-CON: reinducción consolidación; SEHOP: Sociedad Española Hematología y Oncología Pediátricas. <http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-con-l-asparaginasa/articulo/S1695403313001537/#tbi0015>

12 La ASOCIACION DE ONCOLOGOS CLINICOS DE CORDOBA publicó los protocolos oncológicos donde para el manejo de la leucemia Linfocítica aguda usan la L asparaginasa E Coli [http://www.aocc.org.ar/website/wp-content/uploads/Protocolos\\_AOCC-2011.pdf](http://www.aocc.org.ar/website/wp-content/uploads/Protocolos_AOCC-2011.pdf)

**Sobre la reacción de aparición de dolor en sitio de aplicación:**

Los eventos adversos como el dolor en sitio de venopunción tienen diferentes factores que pueden ser intervenibles. Evento adverso prevenible: Resultado no deseado, no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Guia-buenas-practicas-seguridad-paciente.pdf>

“La ocurrencia de eventos adversos durante la administración de quimioterapia antineoplásica aplicada por vía sistémica, es la sumatoria de múltiples factores existentes en el proceso desde su prescripción, preparación y administración del citostático” <http://acofaen.org.co/wp-content/uploads/2014/06/Boletin-No.-22-.pdf>

Entre los antecedentes la paciente ya había presentado episodio de dolor post aplicación de Ciclofosfamida que resolvió con tramadol. (enero de 2016)

De acuerdo al FOREAM el dolor y a limitación a la marcha resolvió con administración de acetaminofén 1 tableta y hielo local

La Historia clínica no aporta información de las medidas tomadas para aplicar en forma segura el medicamento L Asparaginasa (cantidad aplicada, número de aplicaciones). Pegaspargase Intramuscular: volume of injection is 2 mL, if greater than 2 mL then multiple injections sites should be used [1]

[http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/03652C/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6393C6/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppPr oduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0291&contentSetId=31&title=ASPARAGINASE&servicesTitle=ASPARAGINASE#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/03652C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6393C6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppPr oduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0291&contentSetId=31&title=ASPARAGINASE&servicesTitle=ASPARAGINASE#)

**Por lo anterior la sala reitera la negación de la Asparaginasa pegilada.**

**3.9.103.** El 06 de mayo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019179 del 21 de Abril de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tableta.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que existe autorización vigente del medicamento solicitado que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente autorizada a la importadora Global Service Pharmaceutical con oficio de autorización no. 2015001946, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no autoriza esta solicitud en particular

**3.9.104.** El 10 de mayo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016036958 del 22 de marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada (ONCASPAR®)

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, ya que presentó reacción alérgica a la L asparaginasa, evento reportado al programa Nacional de farmacovigilancia, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.105.** El 10 de mayo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente al recurso de reposición presentado a la negación de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016018463 del 29 de marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

**CONCEPTO:** La autorización 2015001545 del radicado 2015108587 que fue aprobado por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos se encuentra vigente para autorizar el medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del medicamento autorizado y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con su uso, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html> No procede nueva solicitud sin haber utilizado o desistido de la autorización 2015001545

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637  
 Radicado : 15115069  
 Fecha : 28/10/2015  
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv.a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pediavit Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.12, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 21 de abril de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora



**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE  
GARCÍA**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO  
PABÓN**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora