

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 09

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

19, 20, 21 Y 22 DE MAYO DE 2014

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO**
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACION**
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN**
 - 3.11. CONSULTAS**
 - 3.12. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

Acta No. 07 de 21, 22 y 23 de abril de 2014
Acta No. 08 de 29 y 30 de abril de 2014

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. OPSUMIT®

Expediente : 20073590
Radicado : 2014022034
Fecha : 27/02/2014

Acta No. 09 de 2014

Página 2 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Biotoscana S.A
Fabricante : Pantheon France

Composición: Cada tableta contiene mecitentan 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: En el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II a III OMS para reducir la morbilidad y el riesgo de mortalidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal.

Precauciones y advertencias:

Función hepática:

Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (ERAS). No se debe iniciar Opsumit en pacientes con transaminasas elevadas ($> 3 \times$ LSN) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con Opsumit no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina $> 2 \times$ 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

Acta No. 09 de 2014

Página 3 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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-occlusiva. 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.

Uso en mujeres en edad fértil

Consulte la sección "Embarazo / Lactancia"

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

Consulte la sección "Interacciones"

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.

Dosificación y Grupo Etario:

Opsumit es eficaz cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con fosfodiesterasa-5 inhibidores o prostanoides inhalados/oral.

El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Opsumit se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin comida.

Las tabletas recubiertas con película no se pueden fragmentar, por consiguiente, deben tragarse enteras.

Dosificación en insuficiencia hepática:

Basados en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

No existe experiencia clínica con el uso de Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit en estos pacientes

Dosificación en la insuficiencia renal:

Basados en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de Opsumit en pacientes con HAP con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos sometidos a diálisis.

Dosificación en pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes

mayores de 65 años.

Niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de Opsumit en niños menores de 12 años aún no han sido establecidas. Existe una experiencia limitada en pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores relevantes sobre las enzimas del CYP.

Macitentan no es ni un sustrato ni un inhibidor de las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (P-gp, MDR- 1). Macitentan y su metabolito activo no son ni sustratos ni inhibidores de los polipéptidos transportadores (OATP1B1 y OATP1B3) a concentraciones clínicamente relevantes.

En concentraciones clínicamente relevantes macitentan y su metabolito activo no interactúan con las proteínas implicadas en el transporte de sal biliar hepática; es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio-dependiente (PNCT), que son responsables de las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

Warfarina: Macitentan administrado como múltiples dosis de 10 mg una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la exposición a la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o a la R-warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Internacional Normalizado (INR) no fue afectado por macitentan. Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumon.

Sildenafil: En estado de equilibrio, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, se incrementó en un 15 % para el AUC y en un 26% para Cmax. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8 % para el AUC y en un 10% para Cmax durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato

Acta No. 09 de 2014

Página 6 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6 % y disminución de la C_{max} en un 1 %), mientras que hubo una reducción del 15 % del AUC y una reducción del 18 % de la C_{max} para el metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En la presencia de ketoconazol 400 mg al día, un fuerte inhibidor de CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan aumentó en dos veces aproximadamente. El C_{max} aumentó en un 28 % en presencia de ketoconazol. El AUC y el C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y en un 51 %, respectivamente. Sin embargo, estos efectos no son considerados como clínicamente relevantes; por consiguiente, Opsumit puede ser combinado con inhibidores potentes de CYP3A4.

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con Ciclosporina A 100 mg, B.I.D., un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) o de su metabolito activo (disminución en el AUC y la C_{max} en un 3% y 4%, respectivamente) en un grado clínicamente relevante.

Rifampicina: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la C_{max} en un 79 % y 60 %, pero no afectó la exposición al metabolito activo (no hay cambio en el AUC y en el aumento de la C_{max} en un 17 %). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en la presencia de un potente inductor de CYP3A4 tal como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: No se han realizado estudios específicos de interacción con anticonceptivos. No se puede excluir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, los anticonceptivos hormonales solos, independientemente de su vía de administración (es decir, oral, intramuscular, transdérmica, formas vaginales e implantables) no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Efectos Adversos:

Experiencia a partir de los ensayos clínicos: La seguridad de macitentan ha sido evaluada en un estudio clínico controlado con placebo a largo plazo de 742 pacientes con HAP sintomática, en un estudio clínico controlado con placebo con 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio clínico controlado con placebo con 178

Acta No. 09 de 2014

Página 7 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no tiene en cuenta otros factores como la variación de duración del estudio, las condiciones pre-existentes, y las características basales de los pacientes.

La frecuencia se informa de acuerdo con la clasificación de órganos con la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Clasificación de órganos del sistema	HAP Doble-ciego (SERAPHIN)		Agrupado doble-ciego (ver arriba)		Frecuencia
	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy Común
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy Común
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Común
Influenza	6%	2%	5%	2%	Común
Infección Tracto Urinario	9%	6%	6%	5%	Común
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Común
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy Común
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	14%	9%	11%	10%	Muy Común
Trastornos del sistema reproductor y de la mama *	N=194 Mujer	N=184 Mujer	N=249 Mujer	N=230 Mujer	
Trastornos Menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Común
Quiste ovárico	1.5%	0%	1%	0%	Común

* Incidencias en pacientes femeninos en tratamiento

El edema/retención de fluido ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una manifestación clínica de la insuficiencia del ventrículo derecho y la enfermedad subyacente HAP. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema en EAs usando macitentan 10 mg en grupos de tratamiento y de placebo fue de 11,0 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación

con 12,5 eventos / 100 pacientes-año con el placebo. La incidencia de edema / retención de líquidos en las personas de edad fue de 15,3 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con el 17,7 eventos / 100 pacientes-año en el grupo placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas del receptor de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión como se informó un EA para 7,0% y el 4,4% de los pacientes con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con 2,7 eventos / 100 pacientes-año en el grupo placebo.

Anormalidades de laboratorio

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevación de transaminasas (ALT/AST) > 3 x LSN fue del 3,4% en macitentan 10 mg y del 4,5 % en el grupo placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Las elevaciones > 5 x LSN se produjeron en el 2,5% de los pacientes en macitentan 10 mg frente a 2 % de los pacientes tratados con placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g / dl. Una disminución del valor inicial en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g / dl se reportó en el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg macitentan y el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

Glóbulos blancos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el recuento de leucocitos media respecto al valor basal de $0,7 \times 10^9 / L$ versus ningún cambio en los pacientes tratados con placebo.

Las plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas promedio de $17 \times 10^9 / L$, frente a una disminución media de $11 \times 10^9 / L$ en los pacientes tratados con placebo.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 09 de 2014

Página 9 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inclusión en normas farmacológicas
- Declaración como nueva entidad química y protección de datos según Decreto 2085 de 2002, al principio activo macitentan 10 mg.

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

Composición: Cada tableta contiene mecitentan 10 mg

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.

Dosificación y Grupo Etario:

Opsumit® es eficaz cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con fosfodiesterasa-5 inhibidores o prostanoides inhalados/oral.

El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Opsumit® se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin comida.

Las tabletas recubiertas con película no se pueden fragmentar, por consiguiente, deben tragarse enteras.

Dosificación en insuficiencia hepática:

Basados en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

No existe experiencia clínica con el uso de Opsumit® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit en estos pacientes

Dosificación en la insuficiencia renal:

Acta No. 09 de 2014

Página 12 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Basados en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de Opsumit en pacientes con HAP con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit® en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos sometidos a diálisis.

Dosificación en pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de Opsumit en niños menores de 12 años aún no han sido establecidas. Existe una experiencia limitada en pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores relevantes sobre las enzimas del CYP.

Macitentan no es ni un sustrato ni un inhibidor de las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (P-gp, MDR- 1). Macitentan y su metabolito activo no son ni sustratos ni inhibidores de los polipéptidos transportadores (OATP1B1 y OATP1B3) a concentraciones clínicamente relevantes.

En concentraciones clínicamente relevantes macitentan y su metabolito activo no interactúan con las proteínas implicadas en el transporte de sal biliar hepática; es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio-dependiente (PNCT), que son responsables de las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

Warfarina: Macitentan administrado como múltiples dosis de 10 mg una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la exposición a la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o a la R - warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto

farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Internacional Normalizado (INR) no fue afectado por macitentan. Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumon.

Sildenafil: En estado de equilibrio, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, se incrementó en un 15 % para el AUC y en un 26% para C_{max}. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8 % para el AUC y en un 10% para C_{max} durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6 % y disminución de la C_{max} en un 1 %), mientras que hubo una reducción del 15 % del AUC y una reducción del 18 % de la C_{max} para el metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En la presencia de ketoconazol 400 mg al día, un fuerte inhibidor de CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan aumentó en dos veces aproximadamente. El C_{max} aumentó en un 28 % en presencia de ketoconazol. El AUC y el C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y en un 51 %, respectivamente. Sin embargo, estos efectos no son considerados como clínicamente relevantes; por consiguiente, Opsumit puede ser combinado con inhibidores potentes de CYP3A4.

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con Ciclosporina A 100 mg, B.I.D., un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) o de su metabolito activo (disminución en el AUC y la C_{max} en un 3% y 4%, respectivamente) en un grado clínicamente relevante.

Rifampicina: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la C_{max} en un 79 % y 60 %, pero no afectó la exposición al metabolito activo (no hay cambio en el AUC y en el aumento de la C_{max} en un 17 %). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en la presencia de un potente inductor de CYP3A4 tal como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: No se han realizado estudios específicos de interacción con anticonceptivos. No se puede excluir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, los anticonceptivos hormonales

solos, independientemente de su vía de administración (es decir, oral, intramuscular, transdérmica, formas vaginales e implantables) no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Efectos Adversos:

Experiencia a partir de los ensayos clínicos: La seguridad de macitentan ha sido evaluada en un estudio clínico controlado con placebo a largo plazo de 742 pacientes con HAP sintomática, en un estudio clínico controlado con placebo con 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio clínico controlado con placebo con 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no tiene en cuenta otros factores como la variación de duración del estudio, las condiciones pre-existentes, y las características basales de los pacientes.

La frecuencia se informa de acuerdo con la clasificación de órganos con la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Clasificación de órganos del sistema	HAP Doble-ciego (SERAPHIN)		Agrupado doble-ciego (ver arriba)		Frecuencia
	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy Común
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy Común
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Común
Influenza	6%	2%	5%	2%	Común
Infección Tracto Urinario	9%	6%	6%	5%	Común
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Común
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy Común
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	14%	9%	11%	10%	Muy Común
Trastornos del sistema reproductor y de la mama *	N=194 Mujer	N=184 Mujer	N=249 Mujer	N=230 Mujer	

Acta No. 09 de 2014

Página 15 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos Menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Común
Quiste ovárico	1.5%	0%	1%	0%	Común

* Incidencias en pacientes femeninos en tratamiento

El edema/retención de fluido ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una manifestación clínica de la insuficiencia del ventrículo derecho y la enfermedad subyacente HAP. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema en EAs usando macitentan 10 mg en grupos de tratamiento y de placebo fue de 11,0 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con 12,5 eventos / 100 pacientes-año con el placebo. La incidencia de edema / retención de líquidos en las personas de edad fue de 15,3 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con el 17,7 eventos / 100 pacientes-año en el grupo placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas del receptor de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión como se informó un EA para 7,0% y el 4,4% de los pacientes con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos / 100 pacientes-año con mecitentan 10 mg en comparación con 2,7 eventos / 100 pacientes-año en el grupo placebo.

Anormalidades de laboratorio

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevación de transaminasas (ALT/AST) > 3 x LSN fue del 3,4% en macitentan 10 mg y del 4,5 % en el grupo placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Las elevaciones > 5 x LSN se produjeron en el 2,5% de los pacientes en macitentan 10 mg frente a 2 % de los pacientes tratados con placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g / dL. Una disminución del valor inicial en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g / dl se reportó en el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg macitentan y el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

Glóbulos blancos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el recuento de leucocitos media respecto al valor basal de $0,7 \times 10^9 / L$ versus ningún cambio en los pacientes tratados con placebo.

Las plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas promedio de $17 \times 10^9 / L$, frente a una disminución media de $11 \times 10^9 / L$ en los pacientes tratados con placebo.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N60

La Sala considera que el interesado debe allegar la información relacionada con el uso del producto en mujeres en edad fértil y en el Embarazo y Lactancia; y las Interacciones del producto con otros medicamentos.

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

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

- 3.1.1.2. **ARANESP® 10 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA**
ARANESP® 20 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 30 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 40 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 50 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 60 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 80 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 100 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 150 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

**ARANESP® 300 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA
PRELLENADA
ARANESP® 500µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA
PRELLENADA**

Expediente : 20074563
Radicado : 2014032151
Fecha : 20/03/2014
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

- Cada jeringa prellenada contiene 10 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (25 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 20 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (40 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 30 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 40 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 50 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 60 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 80 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 100 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 150 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (500 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 300 µg de darbepoetina alfa en 0.6 mL (500 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 500 µg de darbepoetina alfa en 1 mL (500 µg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Acta No. 09 de 2014

Página 18 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones: No usar Aranesp®:

- Si es alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de la formulación
- Si se diagnostica con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos.

Precauciones y advertencias: Consultar con el médico tratante antes de usar Aranesp® si se padece o ha padecido de:

- Presión arterial alta controlada
- Anemia de células falciformes
- Ataques epilépticos (convulsiones)
- Convulsiones (crisis o ataques)
- Enfermedad del hígado
- Falta significativa de respuesta a fármacos usados para tratar anemia
- Alergia al látex (la cubierta de la aguja en la jeringa prellenada contiene un derivado del látex);
- Hepatitis C.

Dosificación y Grupo Etario: Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica.

El tratamiento con Aranesp® se divide en dos etapas: Fase de corrección y fase de mantenimiento. Se proporcionan instrucciones por separado para pacientes adultos y pediátricos.

- Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica:

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 µg/Kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/Kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/L) en 4 semanas) la dosis

se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dl (1.25 mmol/l) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se establezca. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp[®] se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp[®] una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp[®] como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp[®] una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp[®] puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa

umentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp[®] que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp[®] una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp[®] ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp[®] administrado cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp[®] se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

- Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

El tratamiento en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad no ha sido estudiado:

Fase de corrección:

En pacientes ≥ 11 años de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de $0.45 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una

dosis inicial de 0.75 µg/Kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/L) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

La corrección de la anemia en pacientes pediátricos con una frecuencia de dosificación de Aranesp[®] una vez al mes no ha sido estudiada.

No hay instrucciones disponibles sobre la corrección de la hemoglobina en pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento:

En pacientes pediátricos ≥11 años de edad, durante la fase de mantenimiento, Aranesp[®] se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp[®] una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el empleo de una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, Aranesp[®] puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

Los datos clínicos en pacientes pediátricos ha demostrado que los pacientes tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp[®] una vez a la

semana, y aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a Aranesp[®] una vez cada 2 semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Aranesp[®] ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp[®] administrada cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp[®] se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la misma vía de administración.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp[®] que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Después de cualquier ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento no se realizarán con mayor frecuencia de una vez cada dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

- Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer:

Aranesp[®] debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6.2 mmol/L) y 12 g/dL (7.5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7.5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 μ g (6.75 μ g/kg) administrados una vez cada 3 semanas, o bien una dosis de 2.25 μ g/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp[®] se suspenderá aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp[®] que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 μ g, 300 μ g y 150 μ g.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8.1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp[®]. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por

debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dl (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50%.

Vía de Administración: Aranesp[®] se administra de forma subcutánea o intravenosa

Interacciones: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp[®] concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Efectos Adversos: La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada según la IRC (insuficiencia renal crónica) y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp[®] y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp[®], el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional.

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida*	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema Inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad

Trastornos del sistema Nervioso	Frecuentes	Apoplejía
	Poco frecuente *	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección

- Pacientes con cáncer:

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de siete estudios aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo de Aranesp® con un total de 2112 pacientes (Aranesp® 1200, placebo 912). Los pacientes con tumores sólidos (por ejemplo, en pulmón, mama, colon, ovarios) y malignidades linfoides (por ejemplo, linfoma, mieloma múltiple) fueron inscriptos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente *	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente *	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente *	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la Inyección	Muy frecuente	Edema
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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:

Acta No. 09 de 2014

Página 26 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Evaluación Farmacológica de la nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como nueva entidad química al principio activo darbepoetina alfa, protección de datos según Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de indicaciones y contraindicaciones
- Aprobación de inserto versión 01, fecha de preparación: Marzo 12 de 2013
- Aprobación de información para prescribir versión 01, fecha de preparación: Marzo 12 de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo Darbepoetina alfa como nueva entidad química, la Sala considera que la molécula no aplica dado que sus cambios se orientan fundamentalmente a modificar aspectos farmacocinéticos de moléculas ya conocidas.

3.1.1.3. KITOSCELL[®] GEL

Expediente : 20066453
Radicado : 2014033018/2013100078
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Grupo Medipharma S.A. de C.V.

Composición: Cada 100 gramos de gel contiene 8 g de 5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Kitoscell[®] gel está indicado para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y de cicatrices queloides.

Contraindicaciones: Kitoscell[®] gel está contraindicado en pacientes hipersensibles a los componentes de la fórmula.

Acta No. 09 de 2014

Página 27 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y Advertencias: Exclusivamente para uso externo.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar dos a tres veces al día con un masaje suave, previo aseo de la zona.

Vía de Administración: Vía Tópica

Interacciones: No se tienen reportes de interacciones con otros fármacos u otras formas de interacción.

Efectos Adversos: Kitocell[®] gel es bien tolerado y tiene pocos efectos colaterales. La incidencia de efectos adversos es relativamente baja. A dosis terapéuticas, ocasionalmente se han reportado datos de dermatitis por contacto y foto-sensibilidad, que suelen desaparecer al reducir la dosis o suspender el medicamento.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Auto No. 2014001194, soportado por lo conceptuado en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.8., en el sentido de informar que la eficacia del producto se puede incluir información del mecanismo de acción del principio activo en líneas celulares diferenciadas especificando las vías que son blanco del mismo, con lo cual se podría explicar la eficacia que este tiene en varias patologías diferentes que van desde fibrosis pulmonar, neurofibromatosis hasta cirrosis hepática, para evaluar la seguridad se puede incluir información de estudios en otras patologías en la cual la vía de administración es oral y en la cual la biodisponibilidad del principio activo es mayor.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto no presentó información clínica que permitiera evidenciar la real eficacia y seguridad del producto en la presentación e indicación propuesta.

3.1.1.4. STIVARGA[®]

Expediente : 20065956
Radicado : 14028194/2013095059
Fecha : 21/03/2014
Acta No. 09 de 2014

Página 28 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Bayer Pharma AG.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

1. Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que previamente recibieron, o que no sean candidatos a recibir: quimioterapia basada en fluoropirimidina o terapias moleculares contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, si presentan el gen KRAS no mutado, con agentes contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

2. Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron tratados previamente con 2 inhibidores de la tirosina cinasa

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Stivarga®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se dió respuesta a su solicitud mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.1.4.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. NUTREN JUNIOR POLVO

Expediente : 19907595
Radicado : 2011019395
Fecha : 2011/02/25
Interesado : Nestle Clinical Nutrition

Composición: Cada 100 g de polvo contienen:

Vitamina A 700UI
Betacaroteno 840 µg
Vitamina D 190 UI
Vitamina E 7.0 UI

Acta No. 09 de 2014

Página 29 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vitamina K 19.0 µg
Vitamina C 37.0 mg
Tiamina (Vitamina B1) 0,28 mg
Riboflavina (Vitamina B2) 0,37 mg
Niacina 2.80 mg
Vitamina B6 0.37 mg
Acido folico 93 µg
Acido pantotenico 1.4 mg
Vitamina B12 0.70 µg
Biotina 7.0 µg
Colina 120 mg
Taurina 37 mg
Carnitina 19 mg
Sodio 222 mg
Potasio 500 mg
Cloruro 370 mg
Calcio 417 mg
Fósforo 278 mg
Magnesio 53 mg
Manganeso 231 µg
Hierro 4.7 mg
Yodo 37 µg
Cobre 0.37 mg
Zinc 4.7 mg
Selenio 12 µg
Cromo 12 µg
Molibdeno 16 µg.

Energía: 467 Kcal
Proteína: 13.9 g
Grasa: 18.3 g
Carbohidratos: 62.2 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Es una formula nutricional balanceada para niños de 1 a 10 años. Ofrece una nutrición por tubo o alimentación oral para niños que requieren soporte nutricional antes o después de cirugía, para la prevención y corrección de la malnutrición. Dieta libre de lactosa y gluten. Bajo en residuo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la composición del producto, las Indicaciones, el grupo etario, contraindicaciones y advertencias, condición de venta, vía de administración, posología y norma farmacológica para el producto de la referencia con el fin de aprobarlas en la Renovación del Registro Sanitario.

Además se solicita conceptuar si la siguiente leyenda en las etiquetas es adecuada para la indicación propuesta: “Nutren Junior en polvo es una fórmula nutricional balanceada, para uso vía oral o por sonda, diseñada para niños de 1 a 10 años para la prevención y corrección de la desnutrición o como apoyo nutricional pre- y pos-operatorio.”

También se solicita conceptuar si es recomendable que el producto declare en las etiquetas la composición en términos de energía, grasas, proteínas y carbohidratos.

Para efectos de su estudio, se anexa la composición allegada por el usuario, la información farmacológica, el diseño de etiqueta del producto donde registra la posología, la leyenda y la consulta realizada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en Acta No. 64 de 2011 numeral 3.11.24.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo con lo establecido en el Acta conjunta 01 de 2014, numeral 3.1., entre la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos y la Sala Especializada de Alimentos y Bebidas de la Comisión Revisora, ésta Sala da curso a la Dirección de Alimentos y Bebidas por ser de su competencia.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. WILFACTIN® 1000 IU/ 10mL

Expediente : 20020364
Radicado : 2013068435
Fecha : 2013/06/24
Interesado : LFB Biomedicaments

Acta No. 09 de 2014

Página 31 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial contiene factor humano Von Willebrand ROC. 1000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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

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

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta de auto emitido, de acuerdo al requerimiento del Acta No. 42 del 17, 18 y 19 de septiembre de 2013, numeral 3.1.3.9., allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Resumen de la características del producto versión mayo de 2013, para el producto de la referencia.

**3.1.3.2. IG VENA® 1 g / 20 mL
IG VENA® 2.5 g / 50 mL
IG VENA® 5 g / 100 mL**

Expediente : 19945794 / 19945795 / 19945796

Radicado : 2014020667

Fecha : 25/02/2014

Interesado : Kedrion S.p.A.

Fabricante : Kedrion S.p.A., Human Bioplazma, Falorni S.r.l

Composición:

Cada mL de solución contiene inmunoglobulina humana normal con inactivación vírica (50 mg) proteínas humanas (50 g/L) con un contenido mínimo de inmunoglobulina G (IgG) del 95 %.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas inmunodeficiencia variable común Inmunodeficiencia severa combinada Síndrome de Wiskott Aldrich mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

Precauciones:

Algunas reacciones adversas al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Se debe respetar rigurosamente la velocidad de infusión recomendada. Los pacientes se deben controlar y observar exhaustivamente para detectar cualquier sintoma durante el periodo de infusión.

Algunas reacciones adversas se pueden producir con mayor frecuencia:

- En caso de una velocidad de infusión alta
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o en casos poco frecuentes en que se cambia el producto que contiene inmunoglobulina humana normal o en que ha transcurrido un periodo prolongado desde la infusión anterior.

Las reacciones de hipersensibilidad real son poco frecuentes. Se pueden producir en casos excepcionales de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede provocar un descenso de la tensión arterial junto con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado anteriormente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Las posibles complicaciones se suelen evitar al asegurarse de lo siguiente:

- Los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando el producto lentamente la primera vez (velocidad de administración de 0,46 - 0,92 mL/Kg/h).
- Los pacientes se controlan exhaustivamente para detectar cualquier sintoma durante el periodo de infusión. En concreto, los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, los pacientes que cambian a otro producto con IVIg o bien después de un periodo prolongado tras la infusión anterior se deben controlar durante la primera infusión y durante una hora después de dicha primera infusión para detectar posibles reacciones adversas. El resto de los pacientes deben ser observados durante un periodo mínimo de 20 minutos tras la administración.

Se han descrito casos de insuficiencia renal grave en pacientes tratados con IVIg. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo como insuficiencia renal preexistente, diabetes, hipovolemia, obesidad, administración concomitante de especialidades farmacéuticas nefrotóxicas o edad superior a 65 años.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada antes del inicio de la infusión de IVIg
- Control de la diuresis
- Control de los niveles de creatinina sérica
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de ASA

En caso de insuficiencia renal, se debe contemplar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con IVIg. Aunque en estos informes la disfunción renal e insuficiencia renal grave se han relacionado con el uso de diversos productos con IVIg, los productos que contienen sacarosa como estabilizador representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, se debe contemplar el uso de productos con IVIg que no contienen sacarosa. Además, el producto se debe administrar a la concentración mínima y a la velocidad de infusión adecuada.

Advertencias:

En caso de producirse una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpir la infusión.

El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad del efecto secundario.

En caso de choque, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicha situación.

Si se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humanos, no se pueden descartar totalmente las enfermedades provocadas por la transmisión de agentes infecciosos. Esto incluye los patógenos desconocidos.

No obstante, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección de donantes mediante una anamnesis y el cribado de las donaciones y mezclas de plasmas para la detección de HbsAg, anticuerpos de VIH y VHC
- El análisis de las mezclas de plasmas para determinar la presencia de material genómico del VHC.
- El proceso de producción incluye fases para la inactivación y eliminación de virus.

Los procedimientos de inactivación y eliminación han demostrado ser eficaces para PPV, VIH y BVDV, PRV y reovirus de tipo 3, reconocidos como virus modelo para VHC, VHB y VHA.

En beneficio de los pacientes, se recomienda registrar, siempre que sea posible, el nombre y número de lote del producto cada qué vez que se administre lg VENA.

Embarazo y lactancia:

Dado que la seguridad del uso de este principio activo durante el embarazo no se ha establecido en estudios clínicos controlados, se administrará con precaución a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Dada la experiencia clínica con inmunoglobulinas, no se prevé ningún efecto perjudicial durante el embarazo o para el feto y el recién nacido.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

La sobredosis puede provocar hipervolemia e hiperviscosidad, sobre todo en pacientes de riesgo, entre los que se incluyen los pacientes ancianos o los pacientes con insuficiencia renal.

Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas:

En determinadas ocasiones se pueden producir reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, tensión arterial baja y dolor moderado de la parte inferior de la espalda.

En algunos casos muy poco frecuentes, la inmunoglobulina humana normal puede provocar un descenso súbito de la tensión arterial y, en determinados casos aislados, choque anafiláctico, incluso si el paciente no ha demostrado hipersensibilidad con la administración anterior.

Se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica reversible o hemólisis y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas transitorias con la administración de inmunoglobulina humana normal.

Se ha descrito además un aumento del nivel de creatinina sérica e insuficiencia renal grave.

Se han descrito eventos tromboticos en ancianos. en pacientes con signos de isquemia cerebral o cardiaca y en pacientes obesos y con hipovolemia grave.

Dosificación y grupo etario:

Ig Vena[®] es para niños y adultos:

Posología:

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

- Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.

- Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes:

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

- Púrpura trombocitopénica idiopática:

Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un período de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

- Síndrome de Guillain Barre:

0,4 g/kg/día durante un período de tres a siete días.

- Enfermedad de Kawasaki:

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un período de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Miastenia grave:

Se deben administrar 0,4 g/Kg/día durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico.

- Alotrasplante de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante.

Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.

En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial. 0,4 -0,8 g/kg - A partir de entonces: 0,2 -0,8 g/kg	Cada 2 – 4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4 – 6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria	0,2 -0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4 – 6 g/l
Niños con SIDA	0,2 -0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas
inmunomodulación:		
Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8 – 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	El día 1, con posibilidad de repetición después de 3 días Durante 2 -5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	Durante 3 -7 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis durante 2 - 5 días junto con ácido acetilsalicílico En una dosis junto con ácido acetilsalicílico
Miastenia grave	0,4 g/kg/d	Durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico
Alotrasplante de médula ósea:		
- Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso	0,5 g/kg	Cada semana desde el día -7 hasta 3 meses después del trasplante
- Ausencia persistente de producción de anticuerpos	0,5 g/kg	Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos

Vía de administración: Infusión intravenosa

Forma de administración:

El producto se debe calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de su administración.

Ig VENA se debe administrar mediante infusión por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,46 – 0,92 ml/Kg/h (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si

Acta No. 09 de 2014

Página 38 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

el medicamento es bien tolerado, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/Kg/h (40 gotas/minuto) durante el resto de la infusión.

La solución se debe examinar visualmente para detectar la posible presencia de partículas o decoloración antes de la administración.

No utilice soluciones turbias o con residuos.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados (por ejemplo, sarampión, rubéola, paperas y varicela). Tras la administración de este producto debe transcurrir un periodo de 3 meses antes de aplicar las vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este problema se puede prolongar durante un año. Por lo tanto, es necesario comprobar el estado de los anticuerpos de aquellos pacientes que reciban una vacuna contra el sarampión.

Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transmitidos de forma pasiva a la sangre de los pacientes puede dar como resultado falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos antieritrocíticos, (por ejemplo, A, B y D) puede interferir con determinadas pruebas serológicas para la detección de aloanticuerpos antieritrocíticos (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina

Incompatibilidades

La inmunoglobulina humana normal para uso intravenoso no se puede mezclar con otras especialidades farmacéuticas.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aprobación de la evaluación farmacológica con la finalidad de renovar el registro sanitario para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia, teniendo en cuenta que no hay cambios en las características finales de los mismos.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe excluir del ítem de Posología lo relacionado con Miastenia Gravis por cuanto no es una indicación aprobada para los productos de la referencia.

3.1.3.3. FRAGMENTOS F (AB´) 2 DE INMUNOGLOBULINA EQUINA ANTIRRÁBICA

Expediente : 20074448
Radicado : 2014030984
Fecha : 18/03/2014
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Bharat Serums and Vaccines Limited

Composición:

Composición	Cantidad/vial
Fragmentos de inmunoglobulina equina antirrábica	No menos de 1000 U.I.
Cresol	No menos de 0.25% v/v
Cloruro de Sodio	9.0 mg / mL
Glicina	3.75 mg/ mL
Agua para inyección	Cantidad suficiente para

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Para la prevención de la rabia en los pacientes en riesgo de estar expuesto a la rabia después del contacto con un animal rabioso o un animal el cual se presume es rabioso. Fragmentos F (AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica no

Acta No. 09 de 2014

Página 40 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

constituye un tratamiento antirrábico y siempre debe ser usado en conjunción con la vacuna de la rabia.

Contraindicaciones: Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes alérgicos conocidos a las proteínas equinas. El riesgo mortal asociado a la rabia prevalece sobre cualquier contraindicación potencial. La administración debe efectuarse imperativamente en un centro antirrábico, bajo control médico. No administrar por vía intravenosa (riesgo de choque), por consiguiente, hay que verificar que la aguja no haya penetrado en un vaso sanguíneo. El embarazo no es una contraindicación para la instauración del tratamiento antirrábico en postexposición; sin embargo, si existe la posibilidad, será preferible el uso de inmunoglobulina antirrábica de origen humano.

Precauciones:

A pesar del alto grado de purificación del suero, se recomienda realizar una prueba en la piel antes de administrar Fragmentos F (AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica. La prueba en la piel consiste en una inyección intradérmica con una dilución 1:10 de Fragmentos F (AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica (0.1 mL) en el exterior del antebrazo con el fin de obtener un anillo de color naranja (3 mm de diámetro duro) . Se debe utilizar una inyección intradérmica equivalente con solución salina como control. Si al cabo de 15 minutos después de la inyección intradérmica se observa eritema (> 6 mm), edema local o una reacción sistémica y el control no muestra tal reacción dérmica se considera prueba positiva. La inmunoglobulina antirrábica equina (el principio activo de los Fragmentos F(AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica), ha sido reportado como una alternativa segura y asequible a la inmunoglobulina antirrábica humana. (Boletín de la OMS 1989, 67 (731-732)). Un resultado positivo no es una contraindicación formal para el uso del suero, pero debe ser considerada como una advertencia. En tales casos, Fragmentos F(AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica debe ser administrado solamente después de asegurar la facilidad para superar el shock anafiláctico. Una prueba negativa no es una garantía absoluta de la ausencia de una reacción alérgica de tipo inmediato.

Advertencias: La seguridad de Fragmentos F(AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica cuando se usa durante el embarazo no ha sido establecida en ensayos clínicos en seres humanos. Teniendo en cuenta el riesgo mortal asociado a la rabia, el embarazo no es una contraindicación para la administración de Fragmentos F(AB´)2 de Inmunoglobulina Equina Antirrábica, después de la exposición.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 09 de 2014

Página 41 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tratamiento:

Es importante que se haga el tratamiento local de las mordeduras y arañazos que puedan estar contaminados con el virus de la rabia, sin importar el tiempo que haya transcurrido desde el contacto. Se recomiendan algunos procedimientos de primeros auxilios como el lavado inmediato de la herida con agua y jabón, detergente u otras sustancias que tengan un efecto letal sobre el virus de la rabia. El suero contra la rabia debe inyectarse tan pronto como sea posible después de la exposición.

Categoría	Tipo de contacto con un animal doméstico o salvaje, sospechoso o confirmado con rabia o animales no disponibles para observación.	Tratamiento recomendado
I	Contacto o alimentación de los animales, lameduras en la piel.	Ninguno, si la historia clínica está disponible.
II	Mordedura directa de la piel. Pequeños arañazos sin sangrado. Lameduras en piel abierta.	Administrar la vacuna inmediatamente. Suspender el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días, o si el animal muere y se han obtenido pruebas negativas para la rabia por las técnicas de laboratorio apropiadas.
III	Arañazos o mordeduras transdérmicas individuales o múltiples. Contaminación de las mucosas con saliva (es decir, lamedura)	Administrar la vacuna contra la rabia y Fragmentos F(AB') ₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica inmediatamente. Suspender el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días, o si el animal muere y se han obtenido pruebas negativas para la rabia por las técnicas de laboratorio apropiadas.

Para la prevención de la rabia, se recomienda el tratamiento combinado de inmunoglobulina - vacuna, aunque la experiencia indica que la vacuna por sí sola podría ser suficiente para exposiciones mínimas (Categoría II). La dosis recomendada es de 40 U.I. / Kg de peso corporal. Si es anatómicamente posible, la dosis debe ser infiltrada alrededor de las heridas. El resto se debe administrar por vía intramuscular (en la región de los glúteos) en una dosis única. La primera dosis de la vacuna debe ser inoculada al mismo tiempo que la inmunoglobulina, pero en diferentes partes del cuerpo. En ningún caso se debe exceder la dosis de la inmunoglobulina contra la rabia porque la inmunoglobulina puede suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos. Tanto niños como adultos reciben la misma dosis de 40 U.I. / Kg de peso corporal. Cuando se considere apropiado, se debe comenzar el tratamiento contra el tétanos y se debe administrar medicamentos antimicrobianos para controlar otras infecciones distintas de la rabia.

Vía de administración: Intramuscular / subcutánea

Interacciones: La prevención de la rabia después del riesgo de contaminación requiere la administración simultánea de inmunoglobulina antirrábica y de la vacuna. La vacuna contra la rabia debe inocularse en una parte diferente del cuerpo a la de la inmunoglobulina, contra-lateral si es posible. En este caso se reduce al mínimo la interferencia. El antisuero no debe administrarse en la misma jeringa de la vacuna.

Efectos Adversos: Se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato o diferido en la administración de Fragmentos F(AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica. Las reacciones inmediatas observadas son reacciones anafilácticas con hipertensión, disnea, urticaria. Las reacciones retardadas consisten en reacción inflamatoria, fiebre, prurito, rash o urticaria, adenopatías y artralgia.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

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
- Aprobación de inserto versión IP-CO-07-2013
- Aprobación de la información para prescribir versión SPC-CO-07-2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar

Acta No. 09 de 2014

Página 43 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

el producto de la referencia dado que la caracterización presentada no permite concluir sobre la biosimilaridad del producto. Adicionalmente, la información presentada es desorganizada y no hay claridad sobre los estudios con su propia preparación, lo que dificulta su comparación.

3.1.3.4. NUFIL SAFE

Expediente : 20074127
Radicado : 2014027909
Fecha : 12/03/2014
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.5 mL solución contiene 300 µg de factor estimulante de colonias de granulocitos rh / filgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, rh-G-CSF está indicado para reducir la incidencia de la infección manifestada por neutropenia febril, en pacientes con tumores no mieloides maléficos que reciben fármacos mielosupresores contra el cáncer asociado con una significativa incidencia de neutropenia febril grave.

En los pacientes con leucemia mieloide aguda, que reciben quimioterapia de inducción o consolidación; el rh-G-CSF está indicado para reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos y la duración de la fiebre, después de la inducción o consolidación del tratamiento de quimioterapia de los adultos con LMA.

Pacientes con cáncer que reciben trasplante de médula ósea; el rh-G-CSF está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la neutropenia relacionada con secuelas clínicas, e.g. neutropenia febril en pacientes con tumores no mieloides tratados con quimioterapia mieloide seguida por trasplante de médula.

Los pacientes sometidos a recolección y terapia de células madre de sangre periférica, el rh-G-CSF es indicado para la movilización de células madre hematopoyéticas en la sangre periférica para su recolección mediante leucoaféresis. La movilización permite la recolección de números incrementados de células madres capaces de injerto con colección por leucoaféresis, sin

Acta No. 09 de 2014

Página 44 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

movilización o sin recolección de la médula ósea.

En los pacientes con neutropenia crónica grave, el rh-G-CSF está indicado para la administración crónica para reducir la incidencia y la duración de las secuelas de la neutropenia e.g. (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o cualquier otro ingrediente de la formulación, o proteínas derivadas de *Escherichia coli*.

Precauciones: Un recuento sanguíneo completo (CBCs) y el recuento de plaquetas se debe realizar antes de la iniciación del tratamiento con filgrastim y de manera rutinaria durante el tratamiento para controlar recuperación mieloide y evitar las posibles complicaciones de leucocitosis excesiva y/o trombocitopenia. Se recomienda que estas pruebas hematológicas se realicen dos veces por semana en pacientes que recibieron el fármaco por neutropenia inducida por quimioterapia y 3 veces por semana en pacientes que recibieron la droga después de un trasplante de médula ósea.

En los pacientes con neutropenia congénita, cíclica o idiopática, hemogramas y recuentos de plaquetas se deben realizar dos veces por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento con filgrastim, dos veces por semana durante las primeras 2 semanas después de cualquier ajuste de dosis y una vez al mes después de que el paciente está clínicamente estable.

El control regular de los recuentos de leucocitos (especialmente en el momento de la recuperación del nadir de ANC) se recomienda para evitar la leucocitosis excesiva.

Debido a que algunas células mieloides malignas tienen receptores para G-CSF y debido a que la importancia clínica de estos receptores no se ha determinado hasta la fecha, debe tenerse extrema precaución en el uso de filgrastim en pacientes con cualquier neoplasia con características mieloides (por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (LMA)). Sin embargo, el medicamento actualmente se utiliza en pacientes con LMA que reciben quimioterapia de inducción o consolidación, sin evidencia de un efecto negativo sobre la enfermedad (por ejemplo, la proliferación del clon leucémico).

El efecto de filgrastim en el desarrollo de la citogenética anormal y el efecto de

continuar el tratamiento con fármacos en pacientes con citogenética anormal se desconocen, los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con filgrastim se deben considerar cuidadosamente si un paciente con neutropenia crónica severa desarrolla citogenética anormal durante la terapia con filgrastim.

Cuando el filgrastim se utiliza para la movilización de células madre hematopoyéticas, células tumorales pueden ser liberadas de la médula y, posteriormente, recogidas en el producto de leucoféresis. El efecto de la reinfusión de células tumorales administradas de forma concomitante con la radioterapia no ha sido aún bien estudiado y los limitados datos disponibles hasta la fecha no son concluyentes.

Precauciones pediátricas:

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales. Sin embargo, la seguridad y eficacia del fármaco en neonatos o en pacientes con neutropenia autoinmune de infancia no se ha establecido

Advertencias: Se recomienda que el filgrastim sea interrumpido si el ANC supera 10,000/mm después de que se ha producido el nadir de ANC; las dosis que aumentan la ANC a tales niveles pueden no resultar en un beneficio clínico adicional, sino que podría estar asociado con un mayor riesgo de toxicidad (por ejemplo, dolor del hueso).

Pacientes tratados con filgrastim y que experimentan dolor en la parte superior izquierda del abdomen y / o la punta del hombro deben ser evaluados en cuanto a presencia de esplenomegalia o ruptura esplénica.

Pacientes neutropénicos que reciben el producto y que desarrollan fiebre, infiltrados pulmonares, o dificultad respiratoria deben ser evaluados en cuanto a presencia del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Si el SDRA ocurre, éste se debe interrumpir y / o retener hasta que el SDRA sea resuelto, y los pacientes deben recibir un tratamiento adecuado para esta condición.

Debido a que las células mieloides de rápida división pueden ser especialmente sensibles a la quimioterapia citotóxica, el filgrastim no debe ser administrado durante las 24 horas antes o después de la administración de la quimioterapia citotóxica. El filgrastim no debe ser administrado de forma concomitante con terapia de radiación.

Advertencias pediátricas:

Las anomalías citogenéticas y la transformación en el síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (LMA) han producido durante el tratamiento con filgrastim en pacientes pediátricos con tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocia congénita al SIS, Síndrome de Schwachman-Diamond). La relación entre estos eventos y el tratamiento con filgrastim es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario: La neutropenia inducida por quimioterapia (NIC), la dosis óptima recomendada de filgrastim en NIC es de 5 µg/Kg al día administrada por inyección subcutánea continua de hasta 2 semanas o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) alcanza los 10.000/mm después del nadir ANC inducido por la quimioterapia esperado. Si el tiempo de respuesta de los neutrófilos es insuficiente después de 5-7 días de tratamiento con filgrastim, la dosis puede aumentarse en incrementos de 5 µg/Kg con cada ciclo de quimioterapia, las dosis aumentadas deben basarse en la duración y severidad de los nadir de ANC asociados con el tratamiento de quimioterapia.

Trasplante de médula ósea (BMT), para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con tumores malignos no mieloides tratados con quimioterapia mieloablativa seguido de trasplante de médula ósea, la dosis inicial recomendada de filgrastim es de 10 µg / kg al día administrado por vía intravenosa infusión durante 4 o 24 horas o en infusión subcutánea durante 24 horas. Esta dosis inicial se continúa hasta que el ANC se ha mantenido en más de 1000/mm³ durante 3 días consecutivos, momento en el cual la dosificación debe reducirse a 5 µg / kg al día.

Recolección y terapia de célula madre de sangre periférica para movilizar las células madre hematopoyéticas en sangre periférica para su recogida por leucoaféresis; la dosis recomendada de Filgrastim es de 10 ug / kg al día mediante inyección subcutánea o infusión subcutánea continua una vez al día durante al menos 4 días antes de la primera leucoaféresis para recoger células madre de sangre periférica (CPSP) y continua hasta que se realiza la última leucoféresis.

La neutropenia crónica grave. La dosis recomendada de filgrastim para el tratamiento de neutropenia cíclica / idiopática / crónica es de 5 µg / Kg administrada

una vez al día mediante inyección subcutánea. La dosis en pacientes con neutropenia congénita es de 6 µg / Kg al día por inyección subcutánea. El ANC debe observarse periódicamente para evaluar la duración de la terapia.

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales.

No hay grupo etario específico.

Vía de Administración: Intravenosa o subcutánea

El Filgrastim no debe ser administrado dentro de 24 horas antes o después de la quimioterapia, ya que los agentes antineoplásicos rápidamente ubican las células proliferantes atenuando el efecto del filgrastim.

El Filgrastim se administra por inyección subcutánea o intravenosa. Cuando se administra por vía intravenosa mediante infusión en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, el filgrastim usualmente se infunde durante más de 15 a 30 minutos, aunque pueden usarse períodos de infusión que se extienden hasta 24 horas. En pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea (BMT), el filgrastim se infunde por vía intravenosa durante más de 30 minutos, cuando se administra por infusión subcutánea, para cualquier uso, por lo general el filgrastim se infunde durante 24 horas. Para la inyección directa rápida subcutánea, la inyección de filgrastim se administra sin diluir.

Interacciones: La seguridad y eficacia de la administración concomitante de dosis de filgrastim con dosis de agentes antineoplásicos mielosupresores no han sido establecidas. Debido a que el filgrastim estimula la proliferación de los precursores de los neutrófilos y debido a que muchos agentes antineoplásicos ubican rápidamente las células de proliferación, las dosis de filgrastim no debe ser administradas dentro de las 24 horas antes o después de una dosis de uno de estos agentes.

Debido a que una disminución transitoria en el recuento de plaquetas se ha reportado en algunos pacientes tratados con filgrastim, se recomienda que el medicamento debe ser usado con precaución en pacientes que reciben otros fármacos conocidos para disminuir el recuento de plaquetas

Efectos Adversos: La administración de las dosis recomendadas de filgrastim se asocia a menudo con dolores osteomusculares leves a moderadas que responden al

tratamiento con analgésicos a dosis convencionales. Los efectos menos frecuentes comprenden disuria leve a moderada y disminución transitoria de la tensión arterial que no requiere tratamiento. La incidencia de efectos tóxicos asociados a quimioterapia, tales como náuseas vómitos, alopecia, diarrea, anorexia, fiebre, fatiga, mucositis, cefalea, constipación, erupciones, tos y dolor torácico, no se incrementan en los pacientes que reciben tratamiento con filgrastim.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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
- Aprobación de la inserto versión BF0329/02 CO

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia junto con su información farmacológica se recomendó aprobar mediante Acta No. 43 de 2013, numeral 3.12.15.

En cuanto a la solicitud de inserto, la Sala considera que se debe cambiar la palabra “maléfico” por “maligno” y reenviar el documento para su evaluación.

**3.1.3.5. NORDITROPIN[®] 5 mg / 1.5 mL
NORDITROPIN[®] 10 mg /1.5 mL**

Expediente : 19945474 / 19945475
Radicado : 2014033085
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cartucho por 1.5 mL contiene 5 mg de Somatropina.
Cada cartucho por 1.5 mL contiene 10 mg de Somatropina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 09 de 2014

Página 49 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones:

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Adultos:

- Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

- Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámica-pituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

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

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin[®]

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin[®] al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicada en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias: No utilice Norditropin[®] si la solución de la hormona del crecimiento en la pluma pre-llenada no luce transparente e incolora. Verifique volteando la pluma hacia arriba y hacia abajo una o dos veces. Para asegurar una dosis adecuada y evitar la inyección de aire, verifique el flujo (purgue la pluma) antes de la primera inyección de una nueva pluma de Norditropin[®]. No utilice Norditropin[®] si no aparece una gota de la solución de la hormona del crecimiento en la punta de la aguja.

Los niños tratados con somatropina deben ser evaluados de manera regular por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina siempre debe ser instituido por un médico con especial conocimiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento y su tratamiento. Esto también es válido para el manejo del síndrome de Turner, enfermedad renal crónica y PEG.

No se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada.

La estimulación del crecimiento longitudinal en los niños sólo puede esperarse hasta el cierre de los discos de la epífisis.

Deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos:

La deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos es una enfermedad vitalicia y debe ser tratada como tal. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años de edad y en pacientes con más de 10 años de tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, sigue siendo limitada.

Síndrome de Turner:

Se recomienda el monitoreo del crecimiento de manos y pies en las pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona del crecimiento y se debe considerar una disminución de la dosis al rango inferior de la dosis si se observa aumento en el crecimiento.

Por lo general, las niñas con síndrome de Turner presentan un mayor riesgo de otitis media, por lo cual se recomienda una evaluación otológica meticulosa.

Enfermedad renal crónica:

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar tratamiento con somatropina haciendo seguimiento al crecimiento bajo tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe conservar el manejo de la uremia con los medicamentos acostumbrados y de ser necesario se debe continuar con la diálisis durante la terapia con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica por lo general experimentan una disminución de la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por una excesiva disminución o aumento en la tasa de filtración glomerular (lo cual podría implicar hiperfiltración).

Neoplasias:

No existe evidencia de un aumento en el riesgo de malignidad de novo en niños o adultos tratados con somatropina.

No existe evidencia de un aumento en el riesgo de recurrencia de malignidades en niños o adultos tratados con somatropina.

Se ha observado un ligero aumento general en segundas neoplasias en niños tratados con hormona del crecimiento, siendo los más frecuentes, los tumores intracraneales. El

factor de riesgo predominante para las segundas neoplasias parece ser una previa exposición a radiación.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes con enfermedad maligna previa por recurrencia de la enfermedad maligna.

Se debe interrumpir el tratamiento con somatropina en caso de cualquier desarrollo o recurrencia de enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna:

Se han reportado muy raros casos de hipertensión intracraneal benigna. De ser adecuado, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En el evento de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. En caso de que se confirme edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y, de ser adecuado, se debe suspender el tratamiento con hormona del crecimiento.

La evidencia actual es insuficiente para orientar la toma de decisiones médicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se reinicie el tratamiento con hormona del crecimiento se hace necesario un cuidadoso monitoreo de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento secundaria a lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea:

La somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Debido a que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con somatropina, los pacientes deben recibir pruebas regulares de su función tiroidea, y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando sea indicado.

Las pacientes con síndrome de Turner presentan un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario asociado con anticuerpos anti-tiroideos.

Escoliosis:

La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante un crecimiento rápido. Se deben monitorear los signos de escoliosis durante el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con hormona del crecimiento no ha mostrado incrementar la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

Se puede presentar deslizamiento de la epífisis femoral con mayor frecuencia en los pacientes con trastornos endocrinos y se puede presentar con mayor frecuencia enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en pacientes de baja estatura. Estas enfermedades pueden presentarse como desarrollo de flacidez o quejas de la cadera y rodillas y los médicos y padres deben ser advertidos sobre esta posibilidad.

Metabolismo de carbohidratos:

El tratamiento con somatropina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, en particular a las dosis más altas en los pacientes susceptibles y por lo tanto, se puede presentar hiperglicemia en los sujetos con una inadecuada capacidad de secreción de insulina. Como resultado, la deficiencia en la tolerancia a la glucosa anteriormente no diagnosticada y una diabetes mellitus manifiesta pueden ser desenmascaradas durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en los que presentan factores de riesgo de diabetes mellitus, tales como la obesidad, síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Se debe monitorear de cerca a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 2 pre-existente o con intolerancia a la glucosa durante el tratamiento con terapia con somatropina. Es posible que las dosis de los medicamentos antihiper-glucémicos (p.ej. insulina o agentes orales) requieran de un ajuste al instituir la terapia con somatropina en estos pacientes.

IGF-I:

Se recomienda la medición del nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y regularmente de ahí en adelante.

Se han presentado reportes de fatalidades después del inicio de terapia con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Las fatalidades se reportaron en pacientes que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de

obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

El reemplazo con Norditropin® en pacientes adultos con DHC debe ser monitoreado de preferencia por un endocrinólogo con experiencia especial en enfermedades pituitarias.

Embarazo y lactancia:

Existe limitada experiencia clínica sobre la terapia con somatropina durante el embarazo. Se debe administrar somatropina a una mujer embarazada sólo en caso de clara necesidad. No se puede descartar la posibilidad de que la somatropina se secrete en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria: No presenta influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia en la hormona del crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico, especialmente en adultos. También puede presentarse artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero por lo general son auto-limitados. Normalmente los síntomas son pasajeros, dependientes de la dosis y pueden necesitar una reducción temporal de la dosis.

En casos poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) los niños pueden experimentar los siguientes efectos colaterales:

- Reacción en el sitio de inyección
- Dolor en el sitio de inyección
- Cefalea
- Artralgia y mialgia
- Edema periférico
- Sarpullido.

En niñas con el síndrome de Turner, se ha reportado aumento en el crecimiento de manos y pies durante la terapia con Norditropin®.

Se ha observado una tendencia al aumento de la incidencia de otitis media y otitis externa, en las pacientes con el síndrome de Turner tratadas con altas dosis de Norditropin® en dos estudios clínicos de etiqueta abierta y aleatorizados. Sin embargo, el aumento de las infecciones óticas no resulta en un mayor número de cirugías de oído/implantes de tubos en comparación con el grupo de dosis más baja del estudio.

Los adultos pueden experimentar lo siguiente:

Efectos muy frecuentes ($\geq 1/10$):

- Edema periférico

Efectos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

- Cefalea y parestesia
- Artralgia, rigidez articular y mialgia

Efectos poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$):

- Síndrome del túnel del carpo
- Reacción en el sitio de inyección y dolor en el sitio de inyección
- Prurito
- Rigidez muscular
- Diabetes mellitus tipo 2.

En raros casos (menos de 1 en 1,000) pueden presentarse los siguientes efectos colaterales en niños y adultos:

- Reacciones de hipersensibilidad generalizadas.

En raras ocasiones se ha observado formación de anticuerpos dirigidos contra la somatropina durante la terapia con Norditropin®.

Es posible que se observe un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Sobredosis:

Una sobredosis aguda puede conducir inicialmente a hipoglicemia y posteriormente a hiperglicemia. La hipoglicemia solo se detectó bioquímicamente (es decir, no presentó

Acta No. 09 de 2014

Página 56 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

signos clínicos). La sobredosis a largo plazo podría resultar en signos y síntomas consistentes con los efectos conocidos del exceso de la hormona humana del crecimiento.

Dosificación y grupo etario:

Norditropin® es una pluma pre-llenada diseñada para ser utilizada con agujas desechables Novofine®. La dosis se suministra en pulsaciones. Norditropin® suministra 1–29 pulsaciones en incrementos de 1 pulsación en cada inyección. La dosis por pulsación es 0.1333 mg (10 mg/1.5 mL). En el inserto del empaque se suministra una tabla de conversión del rango de dosis en mg por número de pulsaciones para cada concentración.

La dosis es individual y siempre debe ajustarse según la respuesta clínica y bioquímica del individuo a la terapia. Por lo general se recomienda una inyección subcutánea diaria en la noche. Se debe rotar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia. Venta solo bajo prescripción.

Para el procedimiento de la inyección, por favor consulte el manual de instrucciones de Norditropin® 10 mg/1.5 mL.

Se les debe recordar a los pacientes que laven sus manos con abundante jabón y agua y/o desinfectante antes de cualquier contacto con Norditropin®. Norditropin® no debe ser agitado fuertemente en ningún momento.

A continuación se muestran las recomendaciones generales de la dosis.

Niños:

Deficiencia de la hormona del crecimiento: 25 a 35 µg/Kg/día, ó 0.7 a 1.0 mg/m²/día

Cuando la DHC persiste después del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para alcanzar un total desarrollo somático adulto que incluya la masa corporal magra y el aumento del mineral óseo.

En niñas con síndrome de Turner: 45 a 67 µg/Kg/día ó 1.3 a 2.0 mg/m²/día

En niños con enfermedad renal crónica: 50 µg/Kg/día o 1.4 mg/m²/día

En niños de baja estatura para la edad gestacional (PEG): 33 a 67 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ ó 1.0 a 2.0 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$

Adultos:

Terapia de reemplazo:

Se debe ajustar la dosis a la necesidad individual del paciente.

En pacientes con inicio de DHC en la infancia, la dosis recomendada para reiniciar es 0.2-0.5 $\text{mg}/\text{día}$ con un posterior ajuste de la dosis con base en la determinación de la concentración de IGF-I.

En pacientes con DHC de inicio adulto, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja de 0.1–0.3 $\text{mg}/\text{día}$ y aumentar la dosis gradualmente a intervalos mensuales para satisfacer la necesidad individual del paciente. Se puede utilizar el IGF-I en suero como guía para la titulación de la dosis. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres, ya que los hombres muestran un aumento en la sensibilidad a IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, en particular las que se encuentran con reemplazo de estrógeno oral, estén sub-tratadas, mientras los hombres están sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con los años. Las dosis de mantenimiento varían de persona a persona, pero rara vez exceden 1.0 $\text{mg}/\text{día}$ (igual a 3 UI/día)

Interacciones:

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener un cuidadoso ajuste en su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitor sobre la somatropina.

Los datos del estudio de interacción efectuados en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la eliminación de los compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. La eliminación de los compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y

ciclosporina) pueden aumentar de manera particular, lo que resulta en menores niveles de estos componentes en plasma. Se desconoce su significancia clínica.

En pacientes tratados con insulina puede ser necesario un ajuste en la dosis de insulina después del inicio del tratamiento con somatropina.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Con fórmula facultativa

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con la finalidad de continuar con el trámite de renovación de registro sanitario para los productos de referencia, además los insertos:

- Norditropin[®] 5 mg/1.5 mL: STF Q2 2012 versión 8-2080-00-007-1
- Norditropin[®] 10 mg /1.5 mL: en STF Q2 2012 versión 8-2081-00-007-1

Teniendo en cuenta que dichos insertos contienen la información aprobada en el Acta No. 52 de 2013, numerales 3.3.10. y 3.3.9.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la información seguridad aportada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia, teniendo en cuenta que no hay cambios en las características finales de los mismos, con la siguiente información:

Indicaciones:

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Adultos:

Acta No. 09 de 2014

Página 59 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:**

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

- **Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:**

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámica-pituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento - arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

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

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral. No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía

abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicada en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias: No utilice Norditropin® si la solución de la hormona del crecimiento en la pluma pre-llenada no luce transparente e incolora. Verifique volteando la pluma hacia arriba y hacia abajo una o dos veces. Para asegurar una dosis adecuada y evitar la inyección de aire, verifique el flujo (purgue la pluma) antes de la primera inyección de una nueva pluma de Norditropin®. No utilice Norditropin® si no aparece una gota de la solución de la hormona del crecimiento en la punta de la aguja.

Los niños tratados con somatropina deben ser evaluados de manera regular por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina siempre debe ser instituido por un médico con especial conocimiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento y su tratamiento. Esto también es válido para el manejo del síndrome de Turner, enfermedad renal crónica y PEG.

No se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada.

La estimulación del crecimiento longitudinal en los niños sólo puede esperarse hasta el cierre de los discos de la epífisis.

Deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos:

La deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos es una enfermedad vitalicia y debe ser tratada como tal. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años de edad y en pacientes con más de 10 años de tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, sigue siendo limitada.

Síndrome de Turner:

Se recomienda el monitoreo del crecimiento de manos y pies en las pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona del crecimiento y se debe considerar una disminución de la dosis al rango inferior de la dosis si se observa aumento en el crecimiento.

Por lo general, las niñas con síndrome de Turner presentan un mayor riesgo de otitis media, por lo cual se recomienda una evaluación otológica meticulosa.

Enfermedad renal crónica:

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar tratamiento con somatropina haciendo seguimiento al crecimiento bajo tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe conservar el manejo de la uremia con los medicamentos acostumbrados y de ser necesario se debe continuar con la diálisis durante la terapia con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica por lo general experimentan una disminución de la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por una excesiva disminución o aumento en la tasa de filtración glomerular (lo cual podría implicar hiperfiltración).

Neoplasias:

No existe evidencia de un aumento en el riesgo de malignidad de novo en niños o adultos tratados con somatropina.

No existe evidencia de un aumento en el riesgo de recurrencia de malignidades en niños o adultos tratados con somatropina.

Se ha observado un ligero aumento general en segundas neoplasias en niños tratados con hormona del crecimiento, siendo los más frecuentes, los tumores intracraneales. El factor de riesgo predominante para las segundas neoplasias parece ser una previa exposición a radiación.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes con enfermedad maligna previa por recurrencia de la enfermedad maligna.

Se debe interrumpir el tratamiento con somatropina en caso de cualquier desarrollo o recurrencia de enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna:

Se han reportado muy raros casos de hipertensión intracraneal benigna. De ser adecuado, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En el evento de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. En caso de que se confirme edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y, de ser adecuado, se debe suspender el tratamiento con hormona del crecimiento.

La evidencia actual es insuficiente para orientar la toma de decisiones médicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se reinicie el tratamiento con hormona del crecimiento se hace necesario un cuidadoso monitoreo de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento secundaria a lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea:

La somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Debido a que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con somatropina, los pacientes deben recibir pruebas regulares de su función tiroidea, y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando sea indicado.

Las pacientes con síndrome de Turner presentan un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario asociado con anticuerpos anti-tiroideos.

Escoliosis:

La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante un crecimiento rápido. Se deben monitorear los signos de escoliosis durante el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con hormona del crecimiento no ha mostrado incrementar la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

Se puede presentar deslizamiento de la epífisis femoral con mayor frecuencia en los pacientes con trastornos endocrinos y se puede presentar con mayor

frecuencia enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en pacientes de baja estatura. Estas enfermedades pueden presentarse como desarrollo de flacidez o quejas de la cadera y rodillas y los médicos y padres deben ser advertidos sobre esta posibilidad.

Metabolismo de carbohidratos:

El tratamiento con somatropina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, en particular a las dosis más altas en los pacientes susceptibles y por lo tanto, se puede presentar hiperglicemia en los sujetos con una inadecuada capacidad de secreción de insulina. Como resultado, la deficiencia en la tolerancia a la glucosa anteriormente no diagnosticada y una diabetes mellitus manifiesta pueden ser desenmascaradas durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en los que presentan factores de riesgo de diabetes mellitus, tales como la obesidad, síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Se debe monitorear de cerca a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 2 pre-existente o con intolerancia a la glucosa durante el tratamiento con terapia con somatropina. Es posible que las dosis de los medicamentos antihiperlipidémicos (p.ej. insulina o agentes orales) requieran de un ajuste al instituir la terapia con somatropina en estos pacientes.

IGF-I:

Se recomienda la medición del nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y regularmente de ahí en adelante.

Se han presentado reportes de fatalidades después del inicio de terapia con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Las fatalidades se reportaron en pacientes que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

El reemplazo con Norditropin® en pacientes adultos con DHC debe ser monitoreado de preferencia por un endocrinólogo con experiencia especial en enfermedades pituitarias.

Embarazo y lactancia:

Existe limitada experiencia clínica sobre la terapia con somatropina durante el embarazo. Se debe administrar somatropina a una mujer embarazada sólo en caso de clara necesidad. No se puede descartar la posibilidad de que la somatropina se secrete en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria: No presenta influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia en la hormona del crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico, especialmente en adultos. También puede presentarse artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero por lo general son auto-limitados. Normalmente los síntomas son pasajeros, dependientes de la dosis y pueden necesitar una reducción temporal de la dosis.

En casos poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) los niños pueden experimentar los siguientes efectos colaterales:

- Reacción en el sitio de inyección
- Dolor en el sitio de inyección
- Cefalea
- Artralgia y mialgia
- Edema periférico
- Sarpullido.

En niñas con el síndrome de Turner, se ha reportado aumento en el crecimiento de manos y pies durante la terapia con Norditropin®.

Se ha observado una tendencia al aumento de la incidencia de otitis media y otitis externa, en las pacientes con el síndrome de Turner tratadas con altas dosis de Norditropin® en dos estudios clínicos de etiqueta abierta y aleatorizados. Sin embargo, el aumento de las infecciones óticas no resulta en un mayor número de cirugías de oído/implantes de tubos en comparación con el grupo de dosis más baja del estudio.

Los adultos pueden experimentar lo siguiente:

Efectos muy frecuentes ($\geq 1/10$):

- Edema periférico

Efectos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

- Cefalea y parestesia
- Artralgia, rigidez articular y mialgia

Efectos poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$):

- Síndrome del túnel del carpo
- Reacción en el sitio de inyección y dolor en el sitio de inyección
- Prurito
- Rigidez muscular
- Diabetes mellitus tipo 2.

En raros casos (menos de 1 en 1,000) pueden presentarse los siguientes efectos colaterales en niños y adultos:

- Reacciones de hipersensibilidad generalizadas.

En raras ocasiones se ha observado formación de anticuerpos dirigidos contra la somatropina durante la terapia con Norditropin[®].

Es posible que se observe un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin[®].

Sobredosis:

Una sobredosis aguda puede conducir inicialmente a hipoglicemia y posteriormente a hiperglicemia. La hipoglicemia solo se detectó bioquímicamente (es decir, no presentó signos clínicos). La sobredosis a largo plazo podría resultar en signos y síntomas consistentes con los efectos conocidos del exceso de la hormona humana del crecimiento.

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 09 de 2014

Página 66 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Norditropin® es una pluma pre-llenada diseñada para ser utilizada con agujas desechables Novofine®. La dosis se suministra en pulsaciones. Norditropin® suministra 1–29 pulsaciones en incrementos de 1 pulsación en cada inyección. La dosis por pulsación es 0.1333 mg (10 mg/1.5 mL). En el inserto del empaque se suministra una tabla de conversión del rango de dosis en mg por número de pulsaciones para cada concentración.

La dosis es individual y siempre debe ajustarse según la respuesta clínica y bioquímica del individuo a la terapia. Por lo general se recomienda una inyección subcutánea diaria en la noche. Se debe rotar el sitio de inyección para evitar lipatrofia. Venta solo bajo prescripción.

Para el procedimiento de la inyección, por favor consulte el manual de instrucciones de Norditropin® 10 mg/1.5 mL.

Se les debe recordar a los pacientes que laven sus manos con abundante jabón y agua y/o desinfectante antes de cualquier contacto con Norditropin®. Norditropin® no debe ser agitado fuertemente en ningún momento.

A continuación se muestran las recomendaciones generales de la dosis.

Niños:

Deficiencia de la hormona del crecimiento: 25 a 35 µg/Kg/día, ó 0.7 a 1.0 mg/m²/día

Cuando la DHC persiste después del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para alcanzar un total desarrollo somático adulto que incluya la masa corporal magra y el aumento del mineral óseo.

En niñas con síndrome de Turner: 45 a 67 µg/Kg/día ó 1.3 a 2.0 mg/m²/día

En niños con enfermedad renal crónica: 50 µg/Kg/día o 1.4 mg/m²/día

En niños de baja estatura para la edad gestacional (PEG): 33 a 67 µg/Kg/día ó 1.0 a 2.0 mg/m²/día

Adultos:

Terapia de reemplazo:

Acta No. 09 de 2014

Página 67 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se debe ajustar la dosis a la necesidad individual del paciente.

En pacientes con inicio de DHC en la infancia, la dosis recomendada para reiniciar es 0.2-0.5 mg/día con un posterior ajuste de la dosis con base en la determinación de la concentración de IGF-I.

En pacientes con DHC de inicio adulto, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja de 0.1–0.3 mg/día y aumentar la dosis gradualmente a intervalos mensuales para satisfacer la necesidad individual del paciente. Se puede utilizar el IGF-I en suero como guía para la titulación de la dosis. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres, ya que los hombres muestran un aumento en la sensibilidad a IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, en particular las que se encuentran con reemplazo de estrógeno oral, estén sub-tratadas, mientras los hombres están sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con los años. Las dosis de mantenimiento varían de persona a persona, pero rara vez exceden 1.0 mg/día (igual a 3 UI/día)

Interacciones:

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener un cuidadoso ajuste en su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la somatropina.

Los datos del estudio de interacción efectuados en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la eliminación de los compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. La eliminación de los compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) pueden aumentar de manera particular, lo que resulta en menores niveles de estos componentes en plasma. Se desconoce su significancia clínica.

En pacientes tratados con insulina puede ser necesario un ajuste en la dosis de insulina después del inicio del tratamiento con somatropina.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto STF Q2 2012 versión 8-2080-00-007-1, para el producto Norditropin[®] 5 mg/1.5 mL y el inserto versión STF Q2 2012 versión 8-2081-00-007-1, para el producto Norditropin[®] 10 mg /1.5 mL

3.1.3.6. IMMUNORHO[®] 300 µg

Expediente : 19947719
Radicado : 2014033035
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada vial contiene 300 µg de inmunoglobulina humana Anti D

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Profilaxis de inmunogenización anti-D (RHO) en mujeres RH-negativas (RHO, D) y en mujeres D positivas.

Contraindicaciones: Intolerancia a la sangre y los derivados de la sangre debido a hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homologas. Respuesta alérgica relacionada con algunos de los componentes.

Precauciones Especiales de Uso:

No se debe administrar por vía intravenosa (riesgos de shock).

Las inyecciones deben ser intramusculares y debe tenerse cuidado de retirar un poco el embolo de la jeringa antes de la inyección para estar seguro de que la aguja no esta en un vaso sanguíneo.

Las repuestas alérgicas al a inmunoglobulina anti D aplicadas en la forma intramuscular descritas son raras. En caso de shock, el tratamiento debe cumplir la guía de terapia de shock. La intolerancia a las inmunoglobulinas es probable que se desarrolle en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Los pacientes se deben observar por lo menos 20 minutos después de la Acta No. 09 de 2014

Página 69 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

administración.

La sospecha de reaccion de tipo alergico o anafilactico requiere suspension inmediata de la inyección.

Advertencias Especiales:

Embarazo y lactancia:

Este medicamento se utiliza durante el embarazo. No se conocen efectos nocivos con respecto al curso del embarazo, el feto o el neonato (categoria A).

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No hay indicaciones de que la inmunoglobulina anti D pueda desmejorar la capacidad para conducir y operar maquinas.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Sobredosis

No se conocen consecuencias de sobredosis

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con la finalidad de continuar con el trámite de renovación de registro sanitario para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la información seguridad aportada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia, teniendo en cuenta que no hay cambios en las características finales de los mismos, con la siguiente información:

Indicaciones: Profilaxis de inmunogenizacion anti-D (RHO) en mujeres Rh-negativas (RHO, D) y en mujeres D positivas.

Contraindicaciones: Intolerancia a la sangre o derivados de sangre debido a hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas. Respuesta alérgica relacionada con algunos de los componentes.

Acta No. 09 de 2014

Página 70 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones: No se debe administrar por vía intravenosa (riesgos de shock). Las inyecciones deben ser intramusculares y debe tenerse cuidado de retirar un poco el embolo de la jeringa antes de la inyección para estar seguro de que la aguja no esta en un vaso sanguíneo.

Las repuestas alérgicas a la inmunoglobulina anti D aplicadas en la forma intramuscular descritas son raras. En caso de shock, el tratamiento debe cumplir la guía de terapia de shock. La intolerancia a las inmunoglobulinas es probable que se desarrolle en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Los pacientes se deben observar por lo menos 20 minutos después de la administración.

La sospecha de reacción de tipo alérgico o anafiláctico requiere suspensión inmediata de la inyección.

Advertencias:

Embarazo y lactancia: Este medicamento se utiliza durante el embarazo. No se conocen efectos nocivos con respecto al curso del embarazo, el feto o el neonato (categoría A).

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas: No hay indicaciones de que la inmunoglobulina anti D pueda desmejorar la capacidad para conducir y operar maquinas.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Sobredosis:

No se conocen consecuencias de sobredosis

Reacciones Adversas:

Puede ocurrir dolor local y sensibilidad en el sitio de la inyección; esto se puede evitar dividiendo las dosis grandes colocando la inyección en varios sitios.

Ocasionalmente ocurre fiebre, reacciones cutáneas, y escalofríos. Son raros efectos como náuseas, vómito, hipotensión, taquicardia, reacciones alérgicas y anafilácticas, incluyendo shock.

Grupo etario: Niños y adultos

Dosificación:

- **En relación con embarazo, parto, e intervenciones ginecologicas:**

Profilaxis post-partum

Se recomiendan 1000-1500 UI (200-300 µg) como la dosis corriente maxima sin prueba previa para infiltracion de celulas HbF (prueba de Kleihauer-Betke)

La inyección se debe aplicar a la madre tan pronto sea posible después del parto, y en todo caso no mas tarde de 72 horas después del parto.

- **Profilaxis ante-partum y post-partum:**

1000-15000 UI (200-300 µg) durante la semana 28 del embarazo; en algunos casos se justifica iniciar la profilaxis mas temprano. Se debe aplicar otra dosis de 1000-1500 UI (200-300 µg) dentro de las 72 horas del parto si el recién nacido es Rh D positivo.

- **Después de interrupción del embarazo, embarazo extrauterino y masa hidatida:**
 - **Antes de la semana 12 del embarazo: 600-750 UI (120-150 µg) si es posible dentro de las 72 horas del evento.**
 - **Después de la semana 12 del embarazo: 1250-1500 UI (250-300 µg) si es posible dentro de las 72 horas del evento**
 - **Después de amniocentesis o biopsia corionica: 1250-1500 UI (250-300 µg) si es posible dentro de las 72 horas de la intervención.**

- **Luego de transmisión de sangre Rh incompatible:**

Administre 500 UI a 1250 UI (100 a 250 mcg) por 10 mL de sangre aplicada en un periodo de varios dias.

Vía de administración:

Solo para uso intramuscular: En caso de desórdenes de coagulación en que estan contraindicadas las inyecciones intramusculares, la inmunoglobulina humana anti-D puede aplicarse por via subcutánea. Después de la inyección, se debe aplicar presión cuidadosa con una compresa en el

Acta No. 09 de 2014

Página 72 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sitio. Si se requieren dosis mas altas (>5 mL), es aconsejable administrarlas en dosis pequeñas colocadas en varios sitios.

Interacciones:

- Vacunas de virus vivo atenuado:

La administración de inmunoglobulina puede desmejorar por un periodo de por lo menos 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivo atenuado como sarampion, rubeola, paperas y varicela.

- Interferencia con la prueba serológica:

Después de la inyección de inmunoglobulina, se puede producir elevación transitoria de varios anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente y esto puede producir resultados positivos equívocos en los exámenes serológicos.

Los resultados de tipificación de sangre y pruebas de anticuerpos, incluyendo las pruebas de Coombs o anti-globulina, son afectadas significativamente por la administración de inmunoglobulina anti-D (Rho).

- Incompatibilidades:

Immunorho[®] no se debe mezclar con otros medicamentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

3.1.3.7. REMSIMA[®]

Expediente : 20068285
Radicado : 2014019538/2013120086
Fecha : 24/02/2014
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de infliximab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Unidosis: Cada vial debe ser reconstituido con 10 mL de agua para inyección

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2014

Página 73 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Artritis reumatoide:

Remsima[®], en combinación con metotrexato, está indicada para la reducción de los signos y síntomas en tanto como la mejora en la función física en:

- Pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato, han sido inadecuadas.

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción de la tasa de progresión del daño de la articulación, como es medida mediante rayos- X.

Enfermedad de Crohn en Adultos:

Remsima[®] está indicada para:

- en el Tratamiento de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroides y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.
- tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresiva).

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Remsima[®] está indicada para la enfermedad de Crohn activa severa, en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroides, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias. El Infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresiva convencional.

Colitis Ulcerativa

Remsima[®] está indicada para el tratamiento de la colitis ulcerativa activa de moderada a severa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis Anquilosante

Remsima[®] está indicada para la espondilitis anquilosante activa severa, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima[®] está indicada para el tratamiento de la artritis psoriásica progresiva y activa en pacientes adultos cuando la respuesta a terapia DMARD previa ha sido inadecuada. Remsima[®] debe ser administrada

- En combinación con metotrexato
- O sola en pacientes que muestran intolerancia a metotrexato o en quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado la mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño de la articulación periférica como es medido mediante rayos-X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima[®] está indicada para el tratamiento de la psoriasis de placa severa en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Contraindicaciones: Pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas.

Pacientes con insuficiencia cardiaca de moderada a severa (NYHA clase III/IV).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 51 del 2013, numerales 3.1.3.2., presentando el siguiente argumento:

Por medio de la presente se aclara que los documentos, inserto versión 1 -08/2013 y tarjeta de alerta para el paciente, han sido revisados en búsqueda de información que pueda hacer referencia a las indicaciones no autorizadas por la SEMPB, sin embargo, al efectuar la exploración correspondiente no se encontraron referencias a la indicaciones no aprobadas por la SEMPB, en los mismo, por lo que se allega los documentos sometidos en la solicitud inicial, para posterior evaluación.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta

No. 51 de 2013, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 1-08/2013 y la tarjeta de alerta para el paciente, para el producto de la referencia.

3.1.3.8. ACTEMRA®

Expediente : 20062328
Radicado : 14023045 / 2014027732/2013054539
Fecha : 11/03/2014
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada jeringa prellena con 0.9 mL solución contiene 162 mg de tocilizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) moderada o activa grave en pacientes adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 51 del 2013, numeral 3.1.3.8., presentando el siguiente argumento:

Se aclara que la indicación solicitada para el producto Actemra® solución inyectable para administración S.C. 162 mg/0.9 mL es:

Artritis reumatoide (AR)

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes Tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Además se permite informar que se han realizado los ajustes recomendados en cuanto a la información para prescribir e inserto de diciembre de 2012, para el producto de la referencia.

Por lo tanto se solicita sea aprobado el estudio de evaluación farmacológica e información para prescribir y inserto versión diciembre 2012.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para prescribir y el Inserto versión diciembre 2012, para el producto de la referencia.

3.1.3.9. BIOGAIA®

Expediente : 20068221
Radicado : 2014032375
Fecha : 20/03/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Gotas: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de 1.0×10^8 UFC

Tabletas masticables: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de 1.0×10^8 UFC.

Forma farmacéutica: Gotas y Tabletas masticables.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de síndromes diarreicos y dispépticos por flora bacteriana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo y/o a alguno de sus excipientes.

Reacciones adversas: No hay reportes a la fecha.

Dosificación y grupo etario: 5 gotas o 1 tableta masticable diaria por vía oral x 10 días.

Vía de administración: Oral

Acta No. 09 de 2014

Página 77 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: No hay reporte de interacciones farmacológicas a la fecha.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Auto No. 2014001236, basado en lo conceptualizado en el Acta No. 51 del 2013, numeral 3.1.3.9., en el sentido de aclarar que debido a un error se incluyó dicha marca del producto, que no coexistirán dos productos, con igual marca Biogaia y diferente categoría.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Gotas: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de 1.0×10^8 UFC

Tabletas masticables: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de 1.0×10^8 UFC.

Forma farmacéutica: Gotas y Tabletas masticables.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de síndromes diarreicos y dispépticos por flora bacteriana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo y/o a alguno de sus excipientes.

Dosificación y grupo etario: 5 gotas o 1 tableta masticable diaria por vía oral x 10 días.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.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.

Adicionalmente, se solicita al interesado allegar información con respecto a Reacciones Adversas e Interacciones para el producto de la referencia.

Por último, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto identificado con número de expediente: 20046907, dado que a la fecha se encuentra con Registro Sanitario vigente como Suplemento dietario y el producto corresponde a un Medicamento.

3.1.3.10. PEGASYS® SOLUCION INYECTABLE 135 µg/0.5 mL

Expediente : 19932792
Radicado : 2013113441
Fecha : 04/10/2013
Interesado : f. Hoffmann-la roche ltd. Basilea – suiza

Composición: Cada jeringa o pluma precargada de 0.5 mL contiene 0,13500 mg de Peginterferon Alfa -2A (40 KD)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicada para el tratamiento de la Hepatitis crónica C, en pacientes sin cirrosis y en pacientes cirróticos con hepatopatía compensada. Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C con ribavirina. Tratamiento de la hepatitis crónica B y en el tratamiento de los pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C y VIH. Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis c en asociación con ribavirina

Contraindicaciones: Alergia conocida al fármaco o a otros preparados de interferón o inmunoglobulina de ratón, cardiopatía grave, afección renal o hepática graves, epilepsia y/o alteraciones funcionales del sistema nervioso central, hepatitis crónica y avanzada, cirrosis hepática descompensada, hepatitis crónica en enfermos tratados recientemente con inmunosupresores, excluyendo la suspensión de esteroides a corto plazo. No administrar en pacientes con neutropenia o trombocitopenia. Debe administrarse bajo la vigilancia de un médico con experiencia en el uso de quimioterapéuticos antitumorales.

Acta No. 09 de 2014

Página 79 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Para controlar bien la terapia y las complicaciones de ésta se requieren instalaciones diagnósticas y terapéuticas idóneas. Debe informarse al paciente no solo sobre los beneficios de la terapia, sino también acerca de los probables efectos secundarios.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el fabricante adicional para este producto biológico en jeringas prellenas, F. Hoffmann-La Roche Ltd., con domicilio en Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Suiza, de acuerdo al concepto emitido en Acta No. 08 de 2011 numeral 3.11.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el fabricante adicional, F. Hoffmann-La Roche Ltd., con domicilio en Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Suiza, para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que mediante la validación se demostró que el producto cuenta con las mismas características de calidad y estabilidad que el fabricante anterior.

3.1.3.11. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA

Expediente : 20039088

Radicado : 2014011840/2014012368

Fecha : 2014/02/06-2014/02/07

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial/jeringa contiene aflibercept 2 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Eylia está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neo vascular (húmeda). Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR).

Contraindicaciones: Infección ocular o periocular inflamación intraocular activa severa hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la solicitud de actualización de la información Acta No. 09 de 2014

Página 80 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

técnica (Descripción Proceso Manufactura, Seguridad Viroológica, Proceso fabricación sustancia activa y datos de liberación del lote, proceso de validación), allegada bajo los radicados de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización de la información técnica relacionada con la descripción del proceso de manufactura, seguridad virológica, proceso de fabricación de la sustancia activa y datos de liberación del lote y proceso de validación para el producto de la referencia.

3.1.3.12. EVICEL[®] SELLANTE DE FIBRINA HUMANA

Expediente : 20016974
Radicado : 2014019247/2014019243
Fecha : 2014/02/21
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A.

Composición: Vial (1): 70 mg/mL de fibrinogeno coagulable (50 -90) mg/ mL - Vial (2): 1000 IU /mL de trombina humana (800 - 1200) IU /mL

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones: Evicel[®] se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasias. Evicel también está indicado como soporte de sutura para la hemostasias en la cirugía vascular.

Contraindicaciones: Evicel[®] no debe ser aplicado por vía intravascular. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia: por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que, a criterio médico, el balance riesgo / beneficio sea favorable. La aplicación atomizada de Evicel[®] no debe usarse en procedimientos endoscópicos.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el cambio en la obtención de Trombina de inactivación viral por filtración Sistema Virosolve a

inactivación viral por filtración Sistema Planova, allegados por el interesado mediante radicado 2014019247.

Adicionalmente el interesado solicita mediante radicado 2014019243 solicita conceptuar sobre el cambio de tapones para los viales de Tapones rosados de Bromobutilo siliconados a tapones grises de Bromobutilo recubrimiento Fluorotec y B2-40 para los viales de Trombina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en la obtención de Trombina por inactivación viral por filtración Sistema Planova y el cambio de tapones para los viales de Trombina por tapones grises de Bromobutilo recubrimiento Fluorotec y B2-40, para el producto de la referencia .

3.1.3.13. PEGASYS® SOLUCION INYECTABLE 180 µg/0.5 mL

Expediente : 19932793
Radicado : 2013113444
Fecha : 04/10/2013
Interesado : F. Hoffmann - LA Roche Ltd.

Composición: Cada jeringa o pluma precargada de 0,5 mL contiene 0,18000 mg de peginterferon Alfa-2A (40KD)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la Hepatitis crónica C en pacientes sin cirrosis y pacientes cirróticos con hepatopatía compensada. Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis c en asociación con rivabirina. Tratamiento de la hepatitis crónica B y en el tratamiento de los pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C Y VIH.

Contraindicaciones: Alergia conocida al fármaco o a otros preparados de interferón o inmunoglobulina de ratón, cardiopatía grave, afección renal o hepática graves, epilepsia y/o alteraciones funcionales del sistema nervioso central, hepatitis crónica avanzada, cirrosis hepática descompensada, hepatitis crónica en enfermos tratada recientemente en tratamiento con inmunosupresores, excluyendo la suspensión de esteroides a corto plazo, no administrar en pacientes con neutropenia o trombocitopenia. Debe administrar bajo la vigilancia de un médico con experiencia en el uso de quimioterapéuticos

Acta No. 09 de 2014

Página 82 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

antitumorales. Para controlar bien la terapia y las complicaciones de esta se requieren instalaciones diagnósticas y terapéuticas idóneas. Debe informársele al paciente no solo sobre los beneficios de la terapia sino también acerca de los probables efectos secundarios

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el fabricante adicional para este producto biológico en jeringas prellenadas, F. Hoffmann-La Roche Ltd., con domicilio en Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Suiza, de acuerdo al concepto emitido en Acta 08 de 2011 numeral 3.11.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el fabricante adicional, F. Hoffmann-La Roche Ltd., con domicilio en Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Suiza, para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que mediante la validación se demostró que el producto cuenta con las mismas características de calidad y estabilidad que el fabricante anterior.

3.1.3.14. REBIF®

Expediente : 19900426
Radicado : 2013099276/2013073679
Fecha : 03/09/2013
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.5 mL contiene 44,00000 µg de Interferon beta-1a recombinante humano (12 millones U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple y con dos o más brotes durante los 2 últimos años. No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que ya no presenten actividad de brotes

Contraindicaciones: Inicio del tratamiento en el embarazo.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al Interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las nuevas especificaciones para el producto de la referencia allegada mediante alcance 2013099276 correspondiente a solicitud inicial con radicado 2013073679.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas especificaciones para la materia prima y para el producto terminado de la referencia.

3.1.4. NUEVA ASOCIACION

3.1.4.1. OPTYLINE

Expediente : 20074578
Radicado : 2014032325
Fecha : 20/03/2014
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Vitamina C, 200 UI de Vitamina E, 40 mg de Zinc, 1 mg de Cobre, 10 µg de Selenio, 5 mg de Luteína y 1 mg de Zeaxantina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Suplemento de vitaminas y minerales, coadyuvante para preservar la salud visual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: En la literatura existen reportes que la administración de vitamina C ha sido asociada con cálculos renales; la Vitamina E con fatiga, debilidad muscular, hipotiroidismo e incremento del riesgo de hemorragias; los carotenos con coloración amarilla de la piel; el Zinc con anemia y trastornos gástricos.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis es de 1 cápsula, 2 veces al día. El grupo etario es principalmente la población mayor de 50 años.

Acta No. 09 de 2014

Página 84 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de administración: Oral

Interacciones: No reporta ninguna

Efectos Adversos: En el estudio AREDS los eventos más frecuentemente reportados fueron los de coloración amarilla de la piel (8.3% en el grupo de Vitaminas Vs. 6.0% en el grupo control). Se debe precisar que el Optyline no tiene Vitamina A, la fuente más importante de carotenos, los cuales han sido reemplazados por los carotenoides luteína y zeaxantina.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva asociación
- Nueva Forma farmacéutica
- Nueva Concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información clínica allegada es insuficiente e inadecuada para demostrar la verdadera utilidad del producto en las indicaciones propuesta.

Adicionalmente, ésta Sala recomienda remitir el producto de la referencia a la Sala Especializada de Productos Naturales de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta su composición como suplemento de vitaminas y minerales.

3.1.4.2. GLICERINA 2 mg + HIDROXIMETILPROPILCELULOSA 3 mg + PEG-400 10 mg + TETRAHIDROZOLINA 0.5 mg + SULFATO DE ZINC 2.5 mg

Expediente : 20074452
Radicado : 2014031145
Fecha : 19/03/2014

Acta No. 09 de 2014

Página 85 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Fabricante : Arbofarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene: Glicerina 2 mg + hidroximetilpropilcelulosa 3 mg + PEG-400 10 mg + tetrahidrozolina 0.5 mg + sulfato de zinc 2.5 mg.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Lubricante ocular; lágrimas artificiales: Indicado para el alivio temporal de la irritación, picazón, ardor y molestias que se presentan en el síndrome de resequeidad ocular, sea este moderado o severo, de cualquier etiología, incluyendo la irritación ocular causada por el viento y exposición al sol u otros irritantes.

- Sustituto de lágrimas en caso de síndrome de ojo seco.
- Para proteger contra nuevas irritaciones o aliviar la sequedad del ojo

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Glaucoma de ángulo estrecho. No utilizar con lentes de contacto blandos.

Precauciones y advertencias:

- Para evitar contaminación del medicamento no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada.
- Si durante la utilización se presenta dolor ocular, cambios en la agudeza visual o continúan los signos de irritación y estos persisten por más de 72 horas, debe discontinuar el producto y consulte con el médico.
- El uso exagerado de este producto puede incrementar el enrojecimiento.
- Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, hipertiroidismo, desordenes cardíacos, diabetes y niños menores de dos años de edad.
- No se ha establecido la seguridad en el embarazo y/o la lactancia por lo que su uso en estas etapas depende del criterio médico

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años.

Vía de administración: Oftálmica

Interacciones: No reporta ninguna

Efectos Adversos: La incidencia de reacciones adversas es baja cuando se usa según las indicaciones y dosis recomendadas. Ocasionalmente se pueden presentar: Ardor o

Acta No. 09 de 2014

Página 86 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

prurito ocular, irritación, visión borrosa, congestión ocular de rebote; cefalea, hipertensión, palpitaciones, debilidad o insomnio pueden ser producidos sistémicamente por efectos de la tetrahidrozolina

Condición de venta: Sin fórmula facultativa

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
- Nueva Forma farmacéutica
- Nueva Concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información clínica actualizada del producto en la asociación, concentración y forma farmacéutica solicitada, que sustente la utilidad del mismo en las indicaciones propuestas.

**3.1.4.3. SIMITRI® 145/20
SIMITRI® 145/40**

Expediente : 20067120
Radicado : 2014029604/2013106291
Fecha : 17/03/2014
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A
Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Limited

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 145 mg de fenofibrato + 20 mg de simvastatina
- Cada tableta recubierta contiene 145 mg de fenofibrato + 40 mg de simvastatina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Acta No. 09 de 2014

Página 87 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Simitri® está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, maní, soya o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas en suero. Enfermedad conocida de la vesícula biliar. Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave. Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Administración concomitante de fibratos, estatinas, danazol, ciclosporina o inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4. Población pediátrica (edad inferior a 18 años). Embarazo y lactancia. Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatinfosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) bajo el tratamiento previo con estatinas.

Adicional a las contraindicaciones anteriores para la concentración 145/40 mg, se incluye:

Administración simultánea de amiodarona, verapamilo, amlodipino o diltiazem.

Precauciones y advertencias:

- Músculos:

Se ha notificado toxicidad músculoesquelética, incluyendo casos raros de rabdomiolisis con o sin fallo renal, con la administración de sustancias hipolipemiantes como fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y de la naturaleza del fibrato.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones de medicamentos:

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra Simitri® con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias específicas concomitantes. Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Simitri® y dosis modificadora de lípidos ($\geq 1 \text{ g/día}$) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que

contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del (CYP) 3A4.

Simitri® no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas podrá reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para tratar infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente Simitri® y ácido fusídico únicamente debe considerarse para cada caso concreto y bajo una estrecha supervisión médica.

Medición de la creatinquinasa:

La creatinquinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier otra causa plausible del aumento de la creatinquinasa, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de creatinquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ($> 5 \times \text{ULN}$), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento:

Se debe advertir a todos los pacientes que inician la terapia, o cuya dosis de simvastatina se ha aumentado, del riesgo de miopatía y recomendarles que notifiquen inmediatamente cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con factores que predispongan a la rabdomiolisis. Para poder establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatinquinasa antes de iniciar un tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos ≥ 65 años
- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Hipoalbuminemia
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso del alcohol

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatinfosfoquinasa y realizar una supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase debe iniciarse con las debidas precauciones. Si los niveles de creatinquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ($> 5 \times \text{ULN}$), el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento. La terapia con Simitri® debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de una situación médica o quirúrgica importante sobrevenida.

- Trastornos hepáticos:

Se han notificado incrementos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes tratados con simvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos estas elevaciones fueron transitorias, menores y asintomáticas sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los niveles de transaminasas deben supervisarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente. Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa oxaloacética glutámica sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como

transaminasa pirúvica glutámica sérica (SGPT) aumentan a más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (por ej., ictericia, prurito) y las pruebas de laboratorio confirman el diagnóstico, debe interrumpirse la terapia con Simitri®.

Simitri® debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

- Pancreatitis:

Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato. Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas o un fenómeno secundario mediado por un cálculo en el tracto biliar o la formación de barro con obstrucción del conducto biliar común.

- Función renal:

Simitri® está contraindicado en caso de insuficiencia renal de moderada a grave.

Simitri® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 mL/min/1,73 m².

Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina en suero en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. Las elevaciones de la creatinina en suero fueron generalmente estables a lo largo del tiempo sin evidencia de aumentos continuados de la creatinina en suero con la terapia a largo plazo y tendían a volver al valor inicial tras interrumpirse el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/L con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores > 200 µmol/L.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina esté un 50% por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y después periódicamente.

- Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con terapia a largo plazo. Entre las posibles

características presentes se incluyen disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la terapia con Simitri®.

- Diabetes mellitus:

Algunas pruebas sugieren que la clase de las estatinas eleva la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia al que corresponde un cuidado formal de la diabetes. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 Kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

- Acontecimientos venotromboembólicos:

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo de placebo frente al 1,1% del grupo de fenofibrato; p=0,022) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes) frente al fenofibrato 1,4% (67/4895); p=0,074. El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este dato no está clara. Por tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

- Excipientes:

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

Dosificación y Grupo Etario: Las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia,

enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como estrógenos orales), alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar la terapia con Simitri[®], y los pacientes deben iniciar una dieta estándar para la reducción del colesterol y los triglicéridos que debe continuarse durante el tratamiento.

Dosificación:

La dosis recomendada es un comprimido al día. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo.

La respuesta a la terapia debe supervisarse mediante la determinación de los valores lipídicos en suero (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No es necesario realizar un ajuste de dosis. Se recomienda la dosis habitual, excepto en casos de función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en los que Simitri[®] está contraindicado.

Pacientes con insuficiencia renal: Simitri[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de filtración glomerular estimada de $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Simitri[®] debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a $89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Pacientes con insuficiencia hepática: Simitri[®] no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático y por tanto está contraindicado en esta población.

Población pediátrica: Simitri[®] está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

Forma de administración:

Cada tableta debe tragarse entero con un vaso de agua. Las tabletas no se deben triturar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones con Simitri[®].

Interacciones relevantes para las monoterapias:

- Inhibidores del CYP 3A4:

La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis incrementando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Entre estos inhibidores se incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) y nefazodona.

La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse la terapia con Simitri[®] durante el tratamiento. Deben extremarse las precauciones al combinar Simitri[®] con determinados inhibidores del CYP 3A4 menos potentes: Fluconazol, verapamilo o diltiazem.

- Danazol:

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman danazol. Por tanto, la coadministración de Simitri[®] con danazol está contraindicada.

- Ciclosporina:

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina. Aunque el mecanismo aún no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la exposición del plasma (AUC) al ácido de simvastatina, presumiblemente debido en parte a la inhibición de CYP 3A4 y el portador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman ciclosporina, la coadministración de Simitri[®] con ciclosporina está contraindicada.

- Amiodarona, amlodipino, diltiazem y verapamilo:

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en un 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona, frente al 0,4% en pacientes con simvastatina 80 mg solo.

La administración concomitante de amlodipino y simvastatina ocasionó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2,3 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

Por tanto, la dosis de Simitri® no debe exceder los 145 mg/20 mg diarios en pacientes que toman amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo.

- Otras estatinas y fibratos:

El gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabiomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabiomiolisis también aumenta en pacientes que reciben de forma concomitante otros fibratos o estatinas. Por tanto, la coadministración de Simitri® con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada.

- Niacina (ácido nicotínico):

Algunos casos de miopatía/rabiomiolisis se han asociado con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) a dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), sabiéndose que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Simitri® y dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

- Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía, incluida rhabdomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede ocasionar el aumento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. El mecanismo de la interacción (ya sea por su farmacodinámica, su farmacocinética, o por ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con Simitri® mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

- Zumo de toronja (pomelo):

El zumo de toronja (pomelo) inhibe el CYP 3A4. La ingesta simultánea de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de zumo de toronja (pomelo) y simvastatina ocasionó un aumento de 7 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de zumo de toronja (pomelo) por la mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1,9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de zumo de toronja (pomelo) durante el tratamiento con Simitri® debe por consiguiente evitarse.

- Colchicina:

Se han notificado casos de miopatía y rhabdomiolisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes que tomen colchicina y Simitri®.

- Antagonistas de la vitamina K:

Los fenofibratos y la simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). La INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con Simitri® y con suficiente frecuencia durante la etapa inicial para asegurarse de que no se produce una alteración significativa de la INR. Una vez que se ha documentado una INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de Simitri®, debe repetirse el

mismo procedimiento. La terapia con Simitri[®] no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

- Glitazonas:

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra Simitri[®] con una glitazona e interrumpir una de las terapias si el HDL-C es demasiado bajo.

- Rifampicina:

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4 que interfiere con el metabolismo de la simvastatina, los pacientes que emprenden una terapia a largo plazo con rifampicina (por ej., el tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En voluntarios normales, la exposición del plasma al ácido de simvastatina disminuyó en un 93% por la administración simultánea de rifampicina.

Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

El fenofibrato y la simvastatina no son inductores ni inhibidores del CYP 3A4. Por consiguiente, no se espera que Simitri[®] afecte a las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas mediante el CYP 3A4.

El fenofibrato y la simvastatina no son inhibidores del CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 1A2. El fenofibrato es un inhibidor de leve a moderado del CYP 2C9 y un inhibidor débil del CYP 2C19 y el CYP 2A6.

Los pacientes a quienes se coadministra Simitri[®] y fármacos metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9 con un índice terapéutico estrecho deben supervisarse cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

- Interacción entre la simvastatina y el fenofibrato:

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños (n=12) seguido de uno de mayor tamaño (n=85) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única

dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofibrato en estado estacionario.

Efectos Adversos: Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas a fármacos notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con Simitri[®] son aumento de creatinina en sangre, infección del tracto respiratorio superior, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1.237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5,0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día y 1,8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento notificadas en pacientes que recibían coadministración de fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas de Simitri® están en línea con lo que se sabe de sus dos principios activos: Fenofibrato y simvastatina.

La frecuencia de las reacciones adversas se indican de acuerdo con lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina (Simitri®)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento plaquetario elevada	frecuentes
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa elevada	frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczema	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre (ver secciones 4.3 y 4.4)	muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Creatinina elevada en sangre: El 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 $\mu\text{mol/L}$ con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores $\geq 200 \mu\text{mol/L}$.

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación de dosis fija.

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización que pueden producirse con Simitri[®] se incluyen a continuación. Las categorías de frecuencias se basan en la información disponible en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

- Pancreatitis:

En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en casos de pancreatitis en los pacientes que recibían fenofibrato frente a los que recibían placebo (0,8% frente al 0,5%; $p=0,031$). En el mismo estudio, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% [32/4900 pacientes] en el grupo de placebo frente al 1,1% [53/4895 pacientes] en el grupo de fenofibrato; $p=0,022$) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% [48/4900 pacientes]) frente al fenofibrato 1,4% [67/4895 pacientes]; $p=0,074$.

- Miopatía:

En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente).

- Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa:

Se ha notificado raramente un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa aparente que incluye alguna de las características siguientes: Angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) aumentada, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

- Diabetes mellitus:

Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 Kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

- Aumento del nivel de homocisteína en sangre:

En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 µmol/L y era reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

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 requerimiento emitido en el Auto No. 2014001197 del 19/02/2014, con base a lo conceptuado en el Acta No. 47 del 2013, numeral 3.1.4.2., y Acta No. 37 del 2012, numeral 3.11.8., en el sentido de adjuntar en advertencias lo referente a la dosis máxima de simvastatina (40 mg), teniendo en cuenta que ésta ha sido adicionada en la información para prescribir e inserto del producto de la referencia, con respecto al llamado a revisión se adjunta los comentarios relacionados con las contraindicaciones, precauciones y advertencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 37 de 2013, numeral 3.11.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en las advertencias aprobadas en el Acta mencionada, la frase “La dosis máxima diaria de Simvastatina no debe superar los 40 mg”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para Prescribir y el Inserto versión R00/2013, para los productos de la referencia.

3.1.4.4. ENOREVA®

Expediente : 20068228
Radicado : 14028415/2013119556/2014033823
Fecha : 21/03/2014-25/03/2014
Interesado : Procaps S.A.

Acta No. 09 de 2014

Página 101 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene acetaminofen 325 mg, doxilamina succinato 6.25 mg, dextrometorfano bromhidrato 15 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones:

- Analgésico, antipirético.
- Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, la doxilamina o el dextrometorfano o cualquier componente de la formulación

Precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas.

Este medicamento puede causar mareos, somnolencia o visión borrosa. No conducir ni utilizar maquinaria, ni haga ninguna actividad que requiera la vigilancia o una visión clara hasta que esté seguro de que puede realizar estas actividades de manera segura. Evite las bebidas alcohólicas.

El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas/ intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina).

Se recomienda precaución si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (PKU) o cualquier otra afección que requiera que limite/evite estas sustancias en su dieta.

Durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario.

Esta medicina puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 cápsulas cada 4 a 6 horas, sin excederse de 12 tabletas en 24 horas

Vía de administración: Oral

Interacciones:

El acetaminofén puede interactuar con medicamentos tales como warfarina, isoniazida (INH), carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, medicamentos contra el dolor, la fiebre, la tos y los resfriados y las fenotiazinas. Ya que algunas tabletas de acetaminofén podrían estar endulzadas con aspartame, una sustancia que produce fenilalanina, es importante que si este es el caso estas tabletas no se den a personas que sufran de la enfermedad llamada fenilcetonuria.

Efectos Adversos: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca/nariz/garganta puede ocurrir. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico.

Aunque en la mayor proporción de pacientes este medicamento no tiene efectos secundarios graves, informe a su médico de inmediatamente si cualquiera de estos efectos secundarios poco comunes pero graves aparecen: Cambios mentales/anímicos (como confusión, alucinaciones), temblores, dificultad para orinar; ritmo cardíaco acelerado/lento/irregular, convulsiones. Reacción alérgica severa (erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en cara/lengua/garganta), mareos intensos, dificultad para respirar

Condición de venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.4.3., en el sentido de informar que existen desde hace mas de 10 años algunos registros sanitarios que contienen la misma asociación de un analgésico, un antihistamínico y un expectorante como el producto TABCIN® de Bayer exp. 19921057 y exp. 19929985 aprobados con la indicación de “Alivio de los signos y síntomas del resfriado común.”

Acta No. 09 de 2014

Página 103 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

De acuerdo a lo anterior y amparado en el principio de igualdad contemplado en el art. 13 de la constitución política, se solicita sea concedida la aprobación de la asociación propuesta con la indicación de “*Alivio de los signos y síntomas del resfriado común*”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto las Normas Farmacológicas 16.6.0.0.N10, 16.1.0.0.N80 y 16.1.0.0.N90, se encuentran en revisión.

Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que se debe ajustar a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

3.1.4.5. GERO CARE®

Expediente : 20071609
Radicado : 14028416
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 1 g de Omega 3 Etil Ester al 84% (Equivalente a 840 mg de EPA + DHA) + Atorvastatina 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina.

Indicaciones: Hipolipemiante.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo.

Precauciones: No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por esta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: Se sugiere en general una cápsula al día con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Acta No. 09 de 2014

Página 104 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Las concentraciones de atorvastatina pueden elevarse considerablemente en presencia de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, como eritromicina, generando el riesgo potencial de efectos adversos sobre el músculo estriado (rabdomiólisis)

Efectos Adversos: Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.4.7., en el sentido de ajustar la concentración de Omega 3 en el producto, con el fin de proporcionar una cantidad adecuada de este principio activo, por lo que se ajusta el esquema posológico, sin embargo se solicita tener en cuenta la asociación teniendo en cuenta lo conceptuado, además las indicaciones fueron modificadas de acuerdo a lo requerido, por otra parte se solicita la corrección de la forma farmacéutica que figura en dicha acta, como capsula blanda masticable, siendo lo correcto: Cápsula de gelatina blanda con forma de dosificación unigel.

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

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina Masticable contiene 1 g de Omega 3 Etil Ester al 84% (Equivalente a 840 mg de EPA + DHA) + Atorvastatina 10 mg

Cada Cápsula Blanda de Gelatina Masticable contiene 1 g de Omega 3 Etil Ester al 84% (Equivalente a 840 mg de EPA + DHA) + Atorvastatina 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda con forma de dosificación unigel.

Indicación: Hipolipemiante para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo

Precauciones: No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: Se sugiere en general una cápsula al día con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Las concentraciones de atorvastatina pueden elevarse considerablemente en presencia de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, como eritromicina, generando el riesgo potencial de efectos adversos sobre el músculo estriado (rabdomiólisis)

Efectos Adversos: Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N50

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

3.1.4.6. BICARBONATO DE SODIO 2,83 g + CAFEÍNA 65 mg

Expediente : 20074606
Radicado : 2014032651
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada sobre contiene bicarbonato de sodio 2,83 g y cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Granulado efervescentes.

Indicaciones: Está Indicado en el manejo de aquellas situaciones de indigestión ácida, llenura y pesadez transitoria que se presentan después del consumo de alimentos y bebidas en exceso. Somnolencia y fatiga asociadas a estas condiciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Síntomas de apendicitis o dolores abdominales de etiología no determinada y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. Pacientes con falla cardiaca congestiva, insuficiencia renal, edema. Evitar el uso prolongado (más de dos días) o crónico. Suspender este producto y consultar al médico si la sintomatología persiste o si aparece pulso rápido.

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

Nuevas Indicaciones: está Indicado en el manejo de aquellas situaciones de indigestión ácida, llenura y pesadez transitoria que se presentan después del consumo de alimentos y bebidas en exceso. Somnolencia y fatiga asociadas a estas condiciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia a la luz de la evidencia actual, dado que no hay justificación ni farmacológica ni terapéutica para el uso del producto en las indicaciones propuestas. Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda retirar la asociación de bicarbonato de sodio y cafeína de la Norma Farmacológica 8.1.10.N10.

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. ACETAMINOFEN 500 mg + CAFEINA 65 mg TABLETAS EFERVESCENTES

Expediente : 20073714
Radicado : 2014023367
Fecha : 03/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Hermes Arzneimittel GmbH

Composición: Cada tableta efervescente contiene acetaminofen 500 mg y cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Efervescentes

Indicaciones: Analgésico - Antipirético

Contraindicaciones: No usar si es alérgico al acetaminofén, la cafeína u otro componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

- Consulte al médico antes de consumir el producto sí:
 - Tiene problemas en el hígado o en el riñón.
 - Los síntomas del resfriado común o gripa no mejoran en 7 días.
- Cada Tableta contiene 427mg de sodio (854 mg de sodio/2 tabletas), lo cual debe ser tenido en cuenta por pacientes que requieren una dieta controlada en sodio.
- Contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. Esto puede ser perjudicial para las personas que tengan una enfermedad metabólica hereditaria llamada fenilcetonuria.
- Este medicamento contiene cafeína, evite el consumo en exceso de bebidas que contienen cafeína (ejemplo, té, café y algunas bebidas enlatadas), mientras está tomando este producto. Una alta ingesta de cafeína puede ocasionar una

dificultad en dormir, temblores, y una sensación incomoda en el pecho causado por aleteo de los latidos del corazón.

- Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario:

- Mayores de 12 años y adultos (Incluyendo adultos mayores):
 - 1-2 comprimidos (500 mg paracetamol/65mg cafeína a 1.000 mg paracetamol/130 mg cafeína) cada 4 a 6 horas según sea necesario.
 - Dosis diaria máxima: 8 tabletas (4.000 mg paracetamol/520 mg cafeína) distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No debe ser usado con otros productos que contienen acetaminofén
- Disolver las tabletas en mínimo medio vaso de agua.
- Niños menores de 12 años: No se recomienda

Vía de Administración: Oral

Interacciones: El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Efectos Adversos:

- Acetaminofén (Frecuencia <1/10, 000):

Alteraciones en la sangre y sistema linfático: Trombocitopenia.

Alteraciones en el sistema inmune: Anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo exantema en piel, angioedema y síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINE.

Alteraciones hepatobiliares: Disfunción hepática.

- Cafeína (Frecuencia – no conocida):

Sistema Nervioso Central: Nerviosismo, mareo.

Cuando el régimen de dosificación recomendado del producto se combina con la ingesta en la dieta de cafeína, la alta dosis que resulta de cafeína puede incrementar el potencial de los efectos adversos relacionados con la cafeína como insomnio, agitación, ansiedad, irritabilidad, dolores de cabeza, trastornos digestivos y palpitaciones.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Aprobación de la información para prescribir versión 01 (Febrero de 2014) GDSV3.0
- Aprobación de información para incluir en texto y/o etiquetas: versión 01 (Febrero de 2014) GDSV3.0
- Información adicional para el consumidor: versión 01 (Febrero de 2014) GDSV3.0
- Aprobación de la condición de venta sin formula facultativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la Dosificación.

Adicionalmente, la Sala no acepta las indicaciones para la cafeína en la asociación propuesta por cuanto su papel en el producto es únicamente como un débil adyuvante al efecto analgésico. En consecuencia, no se acepta para el producto de la referencia los usos propuestos en cuanto a efectos estimulantes en estados de alerta, somnolencia, energía mental, atención, concentración,

Acta No. 09 de 2014

Página 110 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

productividad, fatiga, etc. Por otro lado, el uso del medicamento es solo como analgésico- antipirético y no cumple con las condiciones para ser indicado en el tratamiento del resfriado común, aunado a los 7 días que se proponen para evaluar los resultados del producto en el mismo.

3.1.5.2. FENILEFRINA CLORHIDRATO SOLUCION INYECTABLE 10 mg/mL

Expediente : 20073579
Radicado : 2014021872
Fecha : 07/02/2014
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Celon Laboratories Ltd.

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de estados hipotensivos, por ejemplo: Insuficiencia circulatoria, durante anestesia raquídea o hipotensión causada por fármacos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Fenilefrina, pacientes que toman inhibidores de monoamino oxidasa, o que han finalizado dicho tratamiento en los últimos 14 días, hipertensión grave e hipertiroidismo.

Precauciones: Pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente como cardiopatía isquémica, arritmias, enfermedad vascular oclusiva que incluye arteriosclerosis, hipertensión o aneurismas.

También se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con diabetes mellitus o glaucoma de ángulo cerrado.

Advertencias: Puede causar dolor de angina en pacientes con angina de pecho.

Dosificación y Grupo Etario: La inyección de Fenilefrina se puede administrar por vía subcutánea o intramuscular en una dosis de 2 a 5 mg con dosis adicionales de 1 a 10 mg si son necesarias de acuerdo con la respuesta, o a una dosis de 100 a 500 µg a través de inyección intravenosa lenta como una solución al 0,1%, repetida de acuerdo con las necesidades después de al menos 15 minutos.

Como alternativa, se pueden administrar mediante infusión intravenosa 10 mg en 500 mL de dextrosa al 5% para inyección o en cloruro de sodio al 0,9% para inyección, a una tasa inicial de hasta 180 µg por minuto, reduciéndola de acuerdo con la respuesta a 30-60 µg por minuto.

Niños: 100 µg/Kg de peso corporal vía subcutánea o intramuscular

Ancianos: No es necesario el ajuste de la dosis en ancianos

Vía de Administración: Subcutánea o Intramuscular

Interacciones: Fenilefrina puede interactuar con ciclopropano y halotano y otros anestésicos inhalatorios halogenados, provocando fibrilación ventricular. También puede presentarse un aumento del riesgo de arritmias si se administra Fenilefrina Inyectable a pacientes que reciben glucósidos cardiacos, quinidina o antedepresivos tricíclicos. Fenilefrina puede aumentar la presión arterial y por consiguiente reversar la acción de muchos agentes antihipertensivos. Pueden ser complejas las interacciones de Fenilefrina con fármacos bloqueadores de los receptores alfa y beta.

Efectos Adversos: La extravasación de Fenilefrina Inyectable puede provocar necrosis del tejido. La Fenilefrina podría provocar un aumento de la presión arterial con cefalea y vómito lo que puede producir hemorragia cerebral o edema pulmonar. También puede presentarse bradicardia refleja o taquicardia, otras arritmias cardiacas, dolor de angina, palpitaciones y paro cardíaco, hipotensión con mareos y desmayos y sofocos. La Fenilefrina puede provocar dificultad de micción y retención urinaria, disnea, alteraciones del metabolismo que incluyen alteraciones del metabolismo de la glucosa, sudoración, hipersalivación, hormigueo transitorio y enfriamiento de la piel y una presión temporal en la cabeza.

La fenilefrina a las dosis usuales no tiene efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso.

Condición de Venta: con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas

- Aprobación de inserto e información para prescribir allegados bajo radicado 2014021872 del 27/02/2014.

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

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de Clorhidrato de Fenilefrina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de estados hipotensivos, por ejemplo: Insuficiencia circulatoria, durante anestesia raquídea o hipotensión causada por fármacos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Fenilefrina, pacientes que toman inhibidores de monoamino oxidasa, o que han finalizado dicho tratamiento en los últimos 14 días, hipertensión grave e hipertiroidismo.

Precauciones: Pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente como cardiopatía isquémica, arritmias, enfermedad vascular oclusiva que incluye arteriosclerosis, hipertensión o aneurismas.

También se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con diabetes mellitus o glaucoma de ángulo cerrado.

Advertencias: Puede causar dolor de angina en pacientes con angina de pecho.

Dosificación y Grupo Etario: La inyección de Fenilefrina se puede administrar por vía subcutánea o intramuscular en una dosis de 2 a 5 mg con dosis adicionales de 1 a 10 mg si son necesarias de acuerdo con la respuesta, o a una dosis de 100 a 500 µg a través de inyección intravenosa lenta como una solución al 0,1%, repetida de acuerdo con las necesidades después de al menos 15 minutos.

Como alternativa, se pueden administrar mediante infusión intravenosa 10 mg en 500 mL de dextrosa al 5% para inyección o en cloruro de sodio al 0,9% para inyección, a una tasa inicial de hasta 180 µg por minuto, reduciéndola de acuerdo con la respuesta a 30-60 µg por minuto.

Niños: 100 µg/Kg de peso corporal vía subcutánea o intramuscular.

Ancianos: No es necesario el ajuste de la dosis en ancianos.

Vía de Administración: Subcutánea o Intramuscular.

Interacciones: Fenilefrina puede interactuar con ciclopropano y halotano y otros anestésicos inhalatorios halogenados, provocando fibrilación ventricular. También puede presentarse un aumento del riesgo de arritmias si se administra Fenilefrina Inyectable a pacientes que reciben glucósidos cardiacos, quinidina o antedepresivos tricíclicos. Fenilefrina puede aumentar la presión arterial y por consiguiente revertir la acción de muchos agentes antihipertensivos. Pueden ser complejas las interacciones de Fenilefrina con fármacos bloqueadores de los receptores alfa y beta.

Efectos Adversos: La extravasación de Fenilefrina Inyectable puede provocar necrosis del tejido. La Fenilefrina podría provocar un aumento de la presión arterial con cefalea y vómito lo que puede producir hemorragia cerebral o edema pulmonar. También puede presentarse bradicardia refleja o taquicardia, otras arritmias cardiacas, dolor de angina, palpitaciones y paro cardíaco, hipotensión con mareos y desmayos y sofocos. La Fenilefrina puede provocar dificultad de micción y retención urinaria, disnea, alteraciones del metabolismo que incluyen alteraciones del metabolismo de la glucosa, sudoración, hipersalivación, hormigueo transitorio y enfriamiento de la piel y una presión temporal en la cabeza.

La fenilefrina a las dosis usuales no tiene efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 7.7.0.0.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.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto y la Información para prescribir allegados bajo radicado 2014021872 del 27/02/2014, para el producto de la referencia.

3.1.5.3. TRIMEBUTINA DE LIBERACION SOSTENIDA 300 mg + SIMETICONA 300 mg

Expediente : 20074444
Radicado : 2014030943
Fecha : 18/03/2014
Interesado : Galeno Química S.A.
Fabricante : Laboratorios La Sante S.A.

Composición: Cada cápsula de contenido líquido contiene: Trimebutina de liberación sostenida 300 mg + simeticona 300 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de contenido líquido.

Indicaciones: Antiflatulento y antiespasmódico; trastornos funcionales de la motilidad del tracto intestinal, intestino irritable, meteorismo, pesadez, flatulencia, aerofagia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina y/o a la simeticona. Embarazo y la lactancia. Evítese su uso en lactantes.

Precauciones y Advertencias: Puede causar somnolencia; utilícese con precaución en personas con depresión del sistema nervioso central. Evítese la conducción de vehículos o maquinaria peligrosa hasta que la respuesta individual sea conocida.

Dosificación y Grupo Etario: Tomar 1 cápsula cada 12 horas, o según prescripción médica. Adultos mayores de 18 años.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La trimebutina puede incrementar el efecto de los sedantes y otros depresores del sistema nervioso central.

Efectos Adversos: Trimebutina: Los siguientes efectos adversos han sido descritos, sin una frecuencia definida: Ansiedad, mareo, somnolencia, fatiga, cefalea, rash, ginecomastia, mastalgia, desórdenes menstruales, constipación o diarrea, náusea, retención urinaria, sensación de calor.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y concentración
- Inclusión en normas farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que dado que es una forma farmacéutica de liberación modificada debe allegar estudios farmacocinéticos que permitan evidenciar la eficacia del sistema de entrega en función del tiempo.

**3.1.5.4. SIGNIFOR LAR[®] 20mg
SIGNIFOR LAR[®] 40mg
SIGNIFOR LAR[®] 60mg**

Expediente : 20074568
Radicado : 2014032244
Fecha : 20/03/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma AG

Composición:

- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene pamoato de SOM230 27,420 mg equivalente a 20 mg de pasireotida (SOM230)
- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene pamoato de SOM230 54,840 mg equivalente a 40 mg de pasireotida (SOM230)
- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene pamoato de SOM230 82,260 mg equivalente a 60 mg de pasireotida (SOM230)

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh)

Acta No. 09 de 2014

Página 116 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y advertencias: Evaluación del estado glucémico antes del inicio del tratamiento.

- El paciente procederá a controlarse la glucemia o a determinarse semanalmente la GPA durante los tres primeros meses y, ulteriormente, de manera periódica como sea clínicamente apropiado, así como a lo largo de las primeras cuatro o seis semanas después de cualquier aumento de la dosis. Si se desarrolla una hiperglucemia se recomienda el inicio o el ajuste de un tratamiento antidiabético. Los pacientes aquejados de control deficiente de la glucemia (definido por cifras de HbA1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas (como cetoacidosis). Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. Después de interrumpir el tratamiento debe efectuarse un control glucémico (por ejemplo, la FPG o la HbA1c) como determine la práctica clínica. En los pacientes con un control deficiente de la glucemia debe intensificarse el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

- Se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia. Puede que sea necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los medicamentos que regulan el equilibrio electrolítico. Se recomienda cautela en los pacientes que presentan o pueden presentar una prolongación del intervalo QTc (por ejemplo, los pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome del QT largo congénito; cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa; los pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT). La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes del tratamiento y vigilarse durante el mismo. Se recomienda un electrocardiograma inicial antes de comenzar el tratamiento, 21 días después de iniciado éste y como proceda clínicamente a continuación.

- Se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR, después de dos a tres semanas de tratamiento y luego mensualmente durante tres meses. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere clínicamente adecuado. Es necesario interrumpir el tratamiento con pasireotida si el paciente desarrolla una ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática clínicamente significativa, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de ASAT (aspartato-aminotransferasa) o de ALAT (alanina-aminotransferasa) por lo menos cinco veces mayor que el LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALAT

Acta No. 09 de 2014

o de ASAT de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con Signifor LAR debe supervisarse al paciente hasta que se hayan resuelto tales trastornos. El tratamiento no se reiniciará si las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben presuntamente a la terapia con Signifor.

- Se recomienda realizar ecografías de la vesícula biliar antes del inicio y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con Signifor LAR.
- Se recomienda la vigilancia de la función hipofisaria (a saber, TSH / T4 libre, ACTH) antes del tratamiento con Signifor LAR y periódicamente durante éste.
- Es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo. Puede que sea necesario iniciar una terapia temporal sustitutiva con esteroides exógenos o bien una reducción o interrupción de la dosis de Signifor LAR.
- La coadministración de Signifor LAR y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de esta última.
- Embarazo: Signifor LAR únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.
- Lactancia: No debe usarse durante la lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

- La dosis inicial recomendada es 40 mg en inyección intramuscular (I.M.) profunda cada 4 semanas. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de somatotropina (GH) y de factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) no estén totalmente controladas al cabo de 3 meses de tratamiento con Signifor® LAR en la dosis de 40 mg.
- El tratamiento de las reacciones adversas puede que necesite una reducción temporal o permanente de la dosis por fracciones de 20 mg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales de pacientes:

- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

- La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 20 mg cada 4 semanas y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas.

- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Vía de Administración: Intramuscular profunda

Interacciones: La pasireotida se une moderadamente a las proteínas y es metabólicamente muy estable. Aparentemente, la pasireotida es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp, un transportador de salida de fármacos), pero no un inductor de dicha glucoproteína. Además, no cabe esperar que en dosis terapéuticas la pasireotida sea:

- Un sustrato, un inhibidor o un inductor del CYP450 (citocromo P450)
- Un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1), ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos)
- Un inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), de los transportadores de entrada OATP u OATP3, OATP 1B1 o 1B3 y OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida P-gp, BCRP, MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida interactúe con la comedición in vivo con respecto al transporte, al metabolismo o a la fijación a proteínas.

La influencia de un inhibidor de la P-gp sobre la farmacocinética de la pasireotida administrada como Signifor en inyección s.c. se ha estudiado en un ensayo de interacción farmacológica con la coadministración de verapamilo en voluntarios sanos. No se observó ningún cambio en el porcentaje o la importancia de la disponibilidad de la pasireotida.

Hay que ser precavidos a la hora de administrar Signifor LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que pueden provocar efectos sobre otros fármacos:

Los escasos datos publicados al respecto indican que los análogos de la somatostatina pueden ejercer efectos indirectos sobre la disminución de la depuración metabólica de

los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450, y ello a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina). Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto indirecto. Hay que ser precavidos cuando se administre pasireotida junto con fármacos que poseen un índice terapéutico reducido y que son metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina, la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la concentración sanguínea de la ciclosporina al reducir la absorción intestinal de ésta. Se desconoce si dicha interacción ocurre en el ser humano. Por consiguiente, puede que sea necesario adaptar la dosis de ciclosporina cuando se coadministren pasireotida y ciclosporina. Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que la administración simultánea con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de dicho fármaco. Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto.

Efectos Adversos: Muy frecuentes (>10%): Hiperglucemia, diabetes mellitus, diarrea, dolor abdominal, colestiasis, alopecia.

- Frecuentes (1 a 10%): Anemia, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, mareos, cefaleas, bradicardia sinusal, prolongación del espacio QT, distensión abdominal, náuseas, reacciones en el sitio de la inyección, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento de la glucosa sanguínea, aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la glucohemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de la información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS. Fecha de Distribución 28 de Octubre de 2013.
- Aprobación de Inserto / Prospecto Internacional IPL. Fecha de Distribución 28 de Octubre de 2013.
- Aprobación de Información Sucinta BSS. Fecha de Distribución 28 de Octubre de 2013

Acta No. 09 de 2014

Página 120 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Composición:

- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene pamoato de SOM230 27,420 mg equivalente a 20 mg de pasireotida (SOM230)
- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene pamoato de SOM230 54,840 mg equivalente a 40 mg de pasireotida (SOM230)
- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene pamoato de SOM230 82,260 mg equivalente a 60 mg de pasireotida (SOM230)

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para reconstituir a suspensión inyectable.

Teniendo en cuenta el aumento de efectos adversos (hiperglucemias) producidos por el medicamento frente a los productos de actividad similar, la Sala recomienda que la indicación para el producto de la referencia, debe quedar así:

Indicaciones: Tratamiento alternativo para pacientes con acromegalia en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh)

Precauciones y advertencias: Evaluación del estado glucémico antes del inicio del tratamiento.

- El paciente procederá a controlarse la glucemia o a determinarse semanalmente la GPA durante los tres primeros meses y, posteriormente, de manera periódica como sea clínicamente apropiado, así como a lo largo de las primeras cuatro o seis semanas después de cualquier aumento de la dosis. Si se desarrolla una hiperglucemia se recomienda el inicio o el ajuste de un tratamiento antidiabético. Los pacientes aquejados de control deficiente de la glucemia (definido por cifras de HbA1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas (como cetoacidosis). Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. Después de interrumpir el tratamiento debe efectuarse un control glucémico (por ejemplo, la

FPG o la HbA1c) como determine la práctica clínica. En los pacientes con un control deficiente de la glucemia debe intensificarse el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

- Se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia. Puede que sea necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los medicamentos que regulan el equilibrio electrolítico. Se recomienda cautela en los pacientes que presentan o pueden presentar una prolongación del intervalo QTc (por ejemplo, los pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome del QT largo congénito; cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa; los pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT). La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes del tratamiento y vigilarse durante el mismo. Se recomienda un electrocardiograma inicial antes de comenzar el tratamiento, 21 días después de iniciado éste y como proceda clínicamente a continuación.

- Se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR, después de dos a tres semanas de tratamiento y luego mensualmente durante tres meses. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere clínicamente adecuado. Es necesario interrumpir el tratamiento con pasireotida si el paciente desarrolla una ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática clínicamente significativa, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de ASAT (aspartato-aminotransferasa) o de ALAT (alanina-aminotransferasa) por lo menos cinco veces mayor que el LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALAT o de ASAT de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con Signifor LAR debe supervisarse al paciente hasta que se hayan resuelto tales trastornos. El tratamiento no se reiniciará si las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben presuntamente a la terapia con Signifor.

- Se recomienda realizar ecografías de la vesícula biliar antes del inicio y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con Signifor LAR.

- Se recomienda la vigilancia de la función hipofisaria (a saber, TSH / T4 libre, ACTH) antes del tratamiento con Signifor LAR y periódicamente durante éste.

- Es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo. Puede que sea necesario iniciar una terapia temporal sustitutiva con esteroides exógenos o bien una reducción o interrupción de la dosis de Signifor LAR.
- La coadministración de Signifor LAR y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de esta última.
- Embarazo: Signifor LAR únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.
- Lactancia: No debe usarse durante la lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

- La dosis inicial recomendada es 40 mg en inyección intramuscular (I.M.) profunda cada 4 semanas. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de somatotropina (GH) y de factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) no estén totalmente controladas al cabo de 3 meses de tratamiento con Signifor[®] LAR en la dosis de 40 mg.
- El tratamiento de las reacciones adversas puede que necesite una reducción temporal o permanente de la dosis por fracciones de 20 mg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales de pacientes:

- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.
- La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 20 mg cada 4 semanas y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas.
- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Vía de Administración: Intramuscular profunda.

Interacciones: La pasireotida se une moderadamente a las proteínas y es metabólicamente muy estable. Aparentemente, la pasireotida es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp, un transportador de salida de fármacos), pero no un inductor de dicha glucoproteína. Además, no cabe esperar que en dosis terapéuticas la pasireotida sea:

Acta No. 09 de 2014

Página 123 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Un sustrato, un inhibidor o un inductor del CYP450 (citocromo P450)
- Un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1), ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos)
- Un inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), de los transportadores de entrada OATP u OATP3, OATP 1B1 o 1B3 y OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida P-gp, BCRP, MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida interactúe con la comedición in vivo con respecto al transporte, al metabolismo o a la fijación a proteínas.

La influencia de un inhibidor de la P-gp sobre la farmacocinética de la pasireotida administrada como Signifor en inyección s.c. se ha estudiado en un ensayo de interacción farmacológica con la coadministración de verapamilo en voluntarios sanos. No se observó ningún cambio en el porcentaje o la importancia de la disponibilidad de la pasireotida.

Hay que ser precavidos a la hora de administrar Signifor LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que pueden provocar efectos sobre otros fármacos:

Los escasos datos publicados al respecto indican que los análogos de la somatostatina pueden ejercer efectos indirectos sobre la disminución de la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450, y ello a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina). Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto indirecto. Hay que ser precavidos cuando se administre pasireotida junto con fármacos que poseen un índice terapéutico reducido y que son metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina, la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la concentración sanguínea de la ciclosporina al reducir la absorción intestinal de ésta. Se desconoce si dicha interacción ocurre en el ser humano. Por consiguiente, puede que sea necesario adaptar la dosis de ciclosporina cuando se coadministran pasireotida y ciclosporina. Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que la

administración simultánea con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de dicho fármaco. Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto.

Efectos Adversos: Muy frecuentes (>10%): Hiperglucemia, diabetes mellitus, diarrea, dolor abdominal, coleditiasis, alopecia.

- **Frecuentes (1 a 10%): Anemia, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, mareos, cefaleas, bradicardia sinusal, prolongación del espacio QT, distensión abdominal, náuseas, reacciones en el sitio de la inyección, aumento de la creatinina fosfocinasa sanguínea, aumento de la glucosa sanguínea, aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la glucohemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea.**

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 9.2.3.0.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.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto, la Información para Prescribir y la Información Sucinta, a la información farmacológica aprobada en el presente concepto.

3.1.5.5. BACLOFEN®

Expediente : 20074580
Radicado : 2014032348
Fecha : 20/03/2014
Interesado : RP Pharma S.A.
Fabricante : Sintetica S.A.

Composición:

Cada mL de solución de perfusión contiene 0.05 mg de baclofeno
Cada mL de solución de perfusión contiene 0.5 mg de baclofeno

Acta No. 09 de 2014

Página 125 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada mL de solución de perfusión contiene 2 mg de baclofeno

Forma farmacéutica: Solución de perfusión

Indicaciones: El baclofeno intratecal está indicado en pacientes con espasticidad crónica severa de origen medular (Asociada con traumatismo, esclerosis múltiple u otros trastornos de la médula espinal) o de origen cerebral, que no responden a antiespásticos administrados por vía oral y/o que experimentan efectos secundarios intolerables a dosis orales efectivas.

En pacientes con espasticidad secundaria a traumatismo de cráneo, se recomienda esperar al menos un año después del traumatismo, tiempo en el cual los síntomas de espasticidad se estabilizan.

- Población pediátrica:

Baclofeno está indicado en pacientes a partir de los 4 años de edad y menores de 18 años con espasticidad crónica severa de origen cerebral o de origen espinal (asociada con traumatismo, esclerosis múltiple u otras enfermedades de la médula espinal) que no responden a antiespásticos administrados por vía oral (incluido el baclofeno oral) y/o que no toleran las dosis orales eficaces.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al activo o a cualquiera de los excipientes. El fármaco no debe administrarse por cualquier vía que no sea por vía intratecal.

Precauciones:

- Precauciones en poblaciones especiales

Precauciones en pacientes pediátricos:

Los niños deben tener masa corporal suficiente para alojar la bomba implantable para la infusión crónica. El uso intratecal de baclofeno en la población pediátrica debe ser prescrito por médicos especialistas con los conocimientos y experiencia necesarios. Hay muy pocos datos clínicos sobre la seguridad y eficacia del uso de Baclofen intratecal en niños menores de cuatro años.

La inserción del catéter transcutáneo durante la implantación de la bomba y la presencia de un tubo de PEG aumentan la incidencia de infecciones en los niños.

Grupos especiales de pacientes:

En pacientes con circulación lenta de LCR debido, por ejemplo, a la obstrucción causada por la inflamación o trauma, la demora en la migración de baclofeno intratecal puede reducir la eficacia antiespástica y aumentar los efectos adversos.

En los pacientes con insuficiencia renal, es posible que la dosis deba reducirse para tener en cuenta la condición clínica o el nivel de depuración renal reducida.

Los pacientes con trastornos psicóticos, esquizofrenia, estados de confusión o enfermedad de Parkinson deben ser tratados cautela con baclofeno intratecal y someterse a una estricta vigilancia cuando la exacerbación de tales condiciones se ha observado después de la administración oral de baclofeno. Los pacientes con epilepsia deben ser especialmente supervisados, ya que pueden ocurrir ocasionalmente convulsiones en caso de una sobredosis o la retirada de la medicación, e incluso durante el tratamiento de mantenimiento con dosis terapéuticas de baclofeno intratecal.

El baclofeno intratecal debe ser utilizado con precaución en pacientes con una historia de disreflexia anatómica. Una estimulación nociceptiva o la retirada brusca del baclofeno intratecal pueden precipitar tales episodios.

Se requiere la misma precaución en presencia de insuficiencia cerebrovascular o respiratoria, ya que el baclofeno puede agravar tales estados.

Es poco probable que el baclofeno intratecal tenga algún efecto en las enfermedades subyacentes, no relacionadas con el SNC, ya que la biodisponibilidad sistémica del producto después de la administración intratecal es considerablemente menor que con la vía oral.

Basándose en las observaciones hechas durante el tratamiento con baclofeno por vía oral, se recomienda precaución en los casos siguientes: antecedentes de úlceras gastroduodenales, hipertensión esfínteriana preexistente, insuficiencia renal.

Han sido reportados casos raros de elevación de SGOT (AST), fosfatasa alcalina y los niveles de glucosa en la sangre con la terapia de baclofeno oral.

Pacientes ancianos:

Varios de los pacientes mayores de 65 años de edad han sido tratados con baclofeno intratecal durante los estudios clínicos sin ningún tipo de problemas específicos. Los

pacientes mayores tienen más probabilidades de experimentar efectos indeseables con baclofeno oral en la fase de valoración, y esto también es aplicable a Baclofen intratecal. Sin embargo, como la determinación de la dosis óptima es individualizada, es probable que planteen problemas específicos de tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria máxima, esto es, esencialmente "Libre de sodio".

Interrupción del tratamiento:

La interrupción brusca del baclofeno intratecal, por la razón que sea, que se manifiesta por un aumento de la espasticidad, prurito, parestesias e hipotensión, ha dado lugar a secuelas que incluye un estado hiperactivo con espasmos rápidos incontrolados, hipertermia y síntomas compatibles con el síndrome neuroléptico maligno (SNM), por ejemplo estado de confusión mental y rigidez muscular. En raras ocasiones, esto ha progresado hasta convulsiones epilépticas/estado epiléptico, rhabdomiolisis, coagulopatía, falla orgánica múltiple y muerte. Todos los pacientes que reciben tratamiento con baclofeno intratecal están expuestos a los riesgos en la retirada. Algunas de las características clínicas asociadas con la abstinencia del baclofeno intratecal pueden parecerse a la disreflexia autonómica, infección (sepsis), hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno (SNM) u otras condiciones asociadas con el estado hipermetabólico o extensa rhabdomiólisis.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos de la importancia de mantener un calendario de visitas de recarga y debe comunicarse a los signos y síntomas de la abstinencia de baclofeno, en particular las que aparecen desde el principio durante el síndrome de abstinencia.

En la mayoría de los casos, los síntomas de abstinencia aparecieron dentro de unas pocas horas después de la interrupción del tratamiento con baclofeno intratecal. Las razones más comunes para la retirada brusca del tratamiento baclofeno intratecal incluyen mal funcionamiento del catéter (especialmente desconexión), excesivamente bajo volumen en el depósito de la bomba y al final de la duración de la batería de la bomba, y en algunos casos, error humano puede haber sido el culpable o haber desempeñado un papel contribuyente.

La prevención de la retirada brusca del baclofeno intratecal requiere una cuidadosa atención a la programación y vigilancia del sistema de infusión, procedimientos de recarga o relleno y a las alarmas de la bomba.

Es extremadamente importante que las instrucciones del fabricante para la implantación, la programación de la bomba y/o el rellenado del depósito sean seguidas estrictamente.

Advertencias:

- Manejo médico:

La bomba sólo debe ser implantada después de una evaluación rigurosa de la respuesta del paciente al baclofeno intratecal mediante inyecciones en bolo y/o ajuste de la dosis. Dados los riesgos asociados con la administración inicial y dosis ajuste del intratecal (depresión general baclofeno de las funciones del sistema nervioso central, colapso cardiovascular y/o depresión respiratoria), estos pasos sólo deben realizarse bajo vigilancia médica en un centro con el equipo necesario, Un equipo de reanimación debe estar en disponible de inmediato en caso de síntomas de sobredosis que amenazan el pronóstico vital. Los médicos deben tener experiencia adecuada en el tratamiento crónico con infusiones intratecales.

- Vigilancia del paciente:

El paciente debe ser estrechamente monitorizado después de la implantación quirúrgica de la bomba, especialmente durante la fase inicial de uso de la bomba y cada vez que su tasa de entrega y/o la concentración de baclofeno en el depósito son reajustados, hasta que la respuesta del paciente a la infusión es aceptable y es estabilizado dentro de límites razonables. Es esencial asegurar que el paciente, los médicos en cargo de él/ella y todos los cuidadores conocen con precisión que los riesgos de un método de tratamiento como este. Todas las personas que participan en el tratamiento o la atención que se brinda al paciente deben estar claramente informadas sobre los síntomas de sub y sobredosificación, los procedimientos que deben aplicarse en el caso de intoxicación, así como las medidas a tomar en el hogar con respecto a la bomba y el sitio de inserción.

Para los pacientes con espasticidad debida a traumatismo craneal, se recomienda no proceder a largo plazo con Baclofen terapia intratecal hasta que los síntomas de la espasticidad sean estables (es decir, al menos un año después de la lesión).

- Fase de prueba:

Es esencial una estrecha monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular durante la fase de prueba inicial, particularmente en la presencia de una condición cardiopulmonar o debilidad de los músculos respiratorios, así como en los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos de tipo benzodiazepina u opiáceo, ya que el riesgo de depresión respiratoria se incrementa en tales casos.

Cualquier infección debe ser excluida antes de la fase de prueba con baclofeno intratecal, ya que una infección sistémica puede falsificar la evaluación de la respuesta del paciente a baclofeno intratecal inyección.

- Implantación de la bomba:

El paciente debe estar libre de infección antes de la implantación de la bomba, porque se incrementaría el riesgo de complicaciones postoperatorias. Por otra parte, una infección sistémica podría complicar el ajuste de dosis. La infección o una mala colocación local del catéter también pueden causar la interrupción de la administración de fármacos, que puede resultar en abrupta retirada baclofeno intratecal, acompañadas de sus síntomas.

- Llenado del depósito:

Este paso debe ser realizado por personal capacitado y altamente cualificado, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los intervalos entre cada recarga deben calcularse cuidadosamente para evitar el agotamiento del contenido, lo que llevaría a la recurrencia grave de la espasticidad o potencialmente síntomas que amenazan la vida por retiro de Baclofen intratecal. El llenado debe realizarse bajo estrictas condiciones asépticas, con el fin de evitar cualquier contaminación microbiana o cualquier infección grave del SNC. Debe existir un período de observación, adaptado a la situación clínica, después de cada recarga o la manipulación del depósito.

Se requiere tomar precauciones extremas cuando se llena una bomba implantable equipada con un puerto con acceso directo al catéter intratecal, ya que inyección directa en el catéter puede llevar a una sobredosis amenazando el pronóstico vital.

Ajuste de la dosis: Comentarios adicionales.

El baclofeno intratecal debe ser utilizado con precaución para evitar una excesiva debilidad o una caída cuando se necesita cierto grado de espasticidad para ponerse de pie y el equilibrio de la marcha, o cuando la espasticidad contribuye a mantenimiento funcional. Puede ser importante para retener una cierta cantidad de tono muscular y

para tolerar espasmos ocasionales, con el fin de facilitar la función circulatoria y evitar la posible formación de trombosis venosa profunda.

Siempre que sea posible, todos los medicamentos antiespasmódicos orales concomitantes deben suspenderse para evitar una posible sobredosis o interacciones no deseadas, preferiblemente antes de iniciar la infusión de baclofeno intratecal y bajo vigilancia médica estrecha. Sin embargo, cualquier reducción o interrupción brusca de la medicación antiespasmódica concomitante debe evitarse durante el tratamiento crónico con baclofeno Intratecal.

Dosificación y Grupo Etario: El baclofeno intratecal está destinado a la administración de las dosis en bolo de prueba individuales (a través del catéter epidural o punción lumbar) y, para el uso crónico, en bombas implantables adecuadas para la administración continua de Baclofen Intratecal en el espacio intratecal (bombas certificadas de la UE). El establecimiento del programa de dosis óptima requiere que cada paciente se somete a una fase de selección inicial con bolo intratecal, seguido por un muy cuidadoso ajuste de la dosis individual antes de la terapia de mantenimiento. La administración intratecal de baclofeno a través un sistema de suministro implantado sólo debe ser prescrito por médicos con los conocimientos necesarios y experiencia. Las instrucciones específicas para la implantación, la programación y/o llenado de la bomba implantable son dadas por los fabricantes de las bombas, y deben ser escrupulosamente respetados.

Se ha demostrado eficacia de baclofeno intratecal en estudios aleatorizados controlados con una bomba certificada por la UE. Este es un sistema de administración implantable: un depósito rellenable se implanta debajo de la piel, usualmente en la pared abdominal. Este sistema está conectado a un catéter intratecal que pasa por vía subcutánea en el espacio subaracnoideo.

- Fase de prueba:

Antes de la administración de baclofeno en forma de infusión intratecal continua, los pacientes deben mostrar una respuesta positiva a la administración de una dosis de prueba intratecal en una fase de prueba inicial. Por lo general, se administra una dosis de prueba de bolo a través de la punción lumbar o un catéter intratecal, con el fin de provocar una respuesta. Los pacientes deben estar libres de infecciones antes de la selección, ya que la presencia de una infección sistémica puede impedir una evaluación precisa de la respuesta. La dosis inicial es generalmente de 25 o 50 microgramos, la dosis se aumenta generalmente en incrementos de 25 microgramos con intervalos de al

menos 24 horas, hasta que se logra una respuesta de una duración aproximada de 4 a 8 horas. La dosis debe ser inyectada en al menos un minuto a través de barbotaje.

Están disponibles ampollas de dosis bajas (0,05 mg/ml) para esta fase de prueba.

Debe estar a la mano un equipo de reanimación durante la inyección de la primera dosis.

Los pacientes se consideran respondedores positivos si muestran una disminución significativa en el tono muscular y/o frecuencia y/o gravedad de los espasmos.

Hay mucha variabilidad con respecto a la sensibilidad a baclofeno intratecal. Los signos de sobredosis severa (coma) se han observado en un adulto después de una dosis de prueba única de 25 microgramos.

Los pacientes que no responden a una dosis de prueba de 100 microgramos no deben recibir más dosis y no son elegibles para infusiones intratecales continuas. Es esencial monitorización de la función respiratoria y cardiaca durante esta fase, especialmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y debilidad de los músculos respiratorios o los que están siendo tratados con las preparaciones del tipo de las benzodiazepinas u opiáceos, que corren un mayor riesgo de infecciones respiratorias depresiones.

Población pediátrica:

- Fase de selección:

La dosis de prueba de punción lumbar inicial para pacientes de 4 a <18 años de edad debe ser de 25-50 mg/día sobre la base de la edad y el tamaño del niño. Los pacientes que no experimentan una respuesta pueden recibir un aumento de la dosis de 25 mg/día cada 24 horas. La dosis máxima de detección no debe superar los 100 mg/día en los pacientes pediátricos.

- Fase de titulación:

Una vez que la respuesta del paciente a Baclofen intratecal se ha establecido como positiva a través de las dosis de ensayo, se introduce la infusión intratecal con un sistema de administración adecuado. Una infección puede aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas y complicar los intentos de ajustar la dosis. Tras la implantación, la dosis diaria total inicial debe ser determinada por duplicación de la dosis que dio un efecto positivo en la fase de prueba y su administración durante un

periodo de 24 horas, a menos que el efecto de la dosis en bolo se mantenga durante más de 12 horas. En este último caso, la dosis diaria inicial debe ser similar a la dosis en la fase de prueba y se debe administrar durante un periodo de 24 horas. La dosis no se debe aumentar durante las primeras 24 horas. Después de las primeras 24 horas de la dosis se ajusta lentamente sobre una base diaria, para obtener el efecto deseado. Para evitar una sobredosis, los incrementos no deben superar el 10 - 30%.

Pacientes con espasticidad de origen cerebral: después de las primeras 24 horas de la dosis se ajusta lentamente sobre una base diaria, para obtener el efecto deseado. Para evitar cualquier sobredosis, incrementos no deben superar el 5 - 15%.

Si se utiliza una bomba programable, la dosis sólo debe aumentarse una vez cada 24 horas. Para bombas no programables conectadas a un catéter 76 cm y con un caudal de 1 ml/día, se recomienda que la respuesta sólo debe evaluarse a intervalos de 48 horas. Con bombas no programables con catéter de 76cm de longitud que libera 1ml de solución por día, se recomiendan intervalos de 48 horas a fin de poder evaluar la reacción a la dosis. Si un aumento considerable en la dosis diaria no aumenta el efecto clínico, se deben revisar la función de la bomba y la permeabilidad de la sonda.

Sólo se cuenta con experiencia limitada con dosis superiores a 1000 microgramos/día.

Durante la fase de prueba, así como durante el periodo de titulación después de la implantación, los pacientes deben ser estrechamente controlados en una institución con todo el equipo y personal necesario. Debe estar disponible de inmediato un equipo de reanimación en caso de cualquier reacción que amenace el pronóstico vital, o la aparición de muy grave efectos indeseables. Con el fin de limitar los riesgos en la fase perioperatoria, la bomba sólo debe ser implantada en los centros con personal experimentado.

Terapia de mantenimiento:

El objetivo clínico es mantener un tono muscular normal como sea posible, y reducir al mínimo la frecuencia y la gravedad de los espasmos sin inducir efectos secundarios intolerables. La dosis más baja que produce una respuesta adecuada debe ser utilizada. La retención de cierta espasticidad es deseable para evitar una sensación de "parálisis" en la parte del paciente. Además, un grado de tono muscular y espasmos ocasionales puede ayudar a mantener la función circulatoria y, posiblemente, evitar la formación de trombosis venosa profunda.

En pacientes con espasticidad de origen espinal la dosis diaria puede aumentarse gradualmente en un 10-30 % para mantener el control adecuado de los síntomas. Cuando la espasticidad es de origen cerebral cualquier aumento de la dosis debe limitarse al 20 % (rango: 5-20%).

En ambos casos, la dosis diaria también puede ser reduce en un 10-20 % si los pacientes sufren efectos secundarios.

Si un aumento repentino de la dosis significativa debería ser necesario, esto es indicativo de una complicación de catéter (torcedura o desprendimiento) o mal funcionamiento de la bomba.

Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo a través de infusión continua, la dosis de baclofeno intratecal para pacientes con espasticidad de génesis de la médula se encuentra entre 10 y 1000 microgramos/día, siendo una respuesta adecuada logrado en la mayoría de los pacientes con 300-800 microgramos/día. En pacientes con espasticidad de origen cerebral se ha encontrado dosis de mantenimiento para variar desde 22 hasta 1400 microgramos/día, con una dosis media diaria de 276 microgramos por día a los 12 meses y 307 microgramos por día a los 24 meses.

Población pediátrica:

En niños de 4 años a <18 años con espasticidad de origen cerebral y de la médula, la dosis inicial de mantenimiento por infusión continua a largo plazo de baclofeno intratecal oscila de 25 a 200 mcg/día (dosis media: 100 mcg/día). La dosis diaria total tiende a aumentar durante el primer año de terapia, por lo tanto, la dosis de mantenimiento necesita ser ajustada en base a la respuesta clínica individual. Existe una experiencia limitada con dosis mayores de 1.000 microgramos/día.

La seguridad y eficacia de intratecal de baclofeno para el tratamiento de la espasticidad severa de cerebral o espinal origen en los niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas.

Alrededor del 5 % de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo se vuelven refractarios al aumento de dosis. Esto puede ser debido a falla terapéutica. No hay suficiente experiencia disponible para hacer recomendaciones sobre cómo tratar con el fracaso del tratamiento. Sin embargo, este fenómeno de vez en cuando se ha tratado en el hospital por una "vacaciones de medicamento", consistentes en la reducción gradual de baclofeno intratecal durante un período de 2 a 4 semanas y cambio a métodos alternativos de tratamiento de la espasticidad (por ejemplo, intratecal sin

conservantes sulfato de morfina). Después de este período, la sensibilidad a baclofeno intratecal puede estar restablecida: el tratamiento debe reanudarse en la dosis inicial infusión continua, seguida por una fase de ajuste para evitar una sobredosis.

Se debe tener precaución cuando se cambia de baclofeno intratecal a morfina y viceversa.

Es necesario un seguimiento clínico regular para evaluar los requerimientos de dosis del paciente, para comprobar que el sistema de administración está trabajando adecuadamente e identificar los posibles efectos indeseables o la presencia de infección.

- Interrupción del tratamiento:

Excepto en casos de emergencia asociados con una sobredosis, el tratamiento debe retirarse de forma gradual con reducciones de dosis sucesivas. Baclofeno intratecal no debe ser interrumpido bruscamente.

- Administración:

Especificaciones particulares:

Ampollas de 10mg/5ml, 40mg/20ml y 10mg/20ml baclofeno intratecal han sido especialmente desarrollado para bombas de infusión.

La concentración exacta a ser seleccionado depende de la dosis diaria total necesaria, así como el mínimo velocidad de infusión de la bomba. Por favor, consulte el manual del fabricante, que contiene todas las recomendaciones específicas.

Forma de administración:

En la mayoría de los casos, baclofeno intratecal se administra como una infusión continua directamente después la implantación. Una vez que el paciente está estabilizado en términos de dosis diaria y los aspectos funcionales, y siempre que la bomba permite, un cambio se puede hacer a un método más complejo de la administración, para permitir el control óptimo de la espasticidad en diferentes momentos del día. Por ejemplo, los pacientes con aumento de los espasmos nocturnos pueden requerir un aumento del 20% en la velocidad de infusión por hora. Este tipo de alteración de la perfusión se debe programar alrededor de 2 horas de anticipación del efecto clínico esperado.

Cada ampolla es exclusivamente para uso único. No vuelva a esterilizar.

El medicamento tiene que ser inspeccionado visualmente antes de su uso. Sólo deben ser utilizadas las soluciones claras prácticamente libres de las partículas

Vía de Administración: Intratecal

Interacciones: La experiencia disponible no es lo suficientemente sistemática para predecir cuáles serían las interacciones específicas de Baclofen intratecal con otros medicamentos.

Siempre que sea posible, todos los medicamentos antiespasmódicos orales concomitantes deben suspenderse, para evitar que posibles sobredosis o interacciones no deseadas, preferiblemente antes de iniciar la infusión de baclofeno intratecal y bajo vigilancia médica estrecha.

Sin embargo, debe evitarse cualquier reducción o interrupción brusca de la medicación antiespasmódica concomitante durante el tratamiento crónico con baclofeno intratecal.

Una combinación de morfina y baclofeno intratecal ha causado hipotensión en un paciente. El potencial de disnea u otros síntomas nerviosos centrales no puede ser excluido durante la medicación concomitante. La administración conjunta con otros agentes por vía intratecal se ha probado de forma limitada y se conoce poco sobre la seguridad de estas combinaciones.

El efecto depresor del SNC de alcohol y otros compuestos que actúan en este nivel puede ser aditivo a los de los de baclofeno intratecal.

El tratamiento concomitante con baclofeno oral y antidepresivos tricíclicos puede aumentar el efecto de baclofeno e inducir la hipotonía muscular marcada. Se recomienda precaución al usar baclofeno intratecal en este tipo de combinaciones.

Como el uso concomitante de baclofeno oral y agentes antihipertensivos puede aumentar caída en la presión arterial, pueden ser necesario monitorizar la presión arterial y reajustar la dosis antihipertensiva.

Durante la administración concomitante con levodopa, existe el riesgo de aumentar los efectos indeseables asociado con esta última (confusión mental, alucinaciones, agitación).

El uso combinado de la morfina y el baclofeno intratecal ha sido responsable de la hipotensión en un paciente; no se puede excluir el potencial de esta combinación para causar disnea u otros síntomas del sistema nervioso central

Efectos Adversos:

- Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Somnolencia (especialmente durante la fase de prueba)

Común: Sedación, mareos/aturdimiento, ataques epilépticos (especialmente tras la interrupción brusca del tratamiento), dolor de cabeza, parestesia, trastornos de la acomodación/visión borrosa/diplopía, trastornos del habla, letargia, astenia, depresión respiratoria, insomnio, confusión/desorientación, ansiedad, agitación, depresión

Poco frecuentes: Hipotermia, nistagmo, disfagia, ataxia, deterioro de la memoria, ideas e intento suicida, euforia, disforia, alucinaciones, paranoia.

- Trastornos cardíacos:

Hipotensión

Común

Poco frecuentes:

Hipertensión, bradicardia, trombosis venosa profunda, eritema vasomotor, palidez.

- Respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Disnea, bradipneas, neumonía

Común

- Trastornos gastrointestinales

Común: Náuseas/vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, falta de apetito, aumento de la salivación

Acta No. 09 de 2014

Página 137 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Poco frecuentes: Deshidratación, íleo, ageusia

- Tejido subcutáneo trastornos del tejido:

Urticaria, prurito, edema facial o periférico

Comunes

Poco frecuentes

Alopecia, diaforesis

- Musculoesqueléticos y trastornos del tejido conectivo:

Común: Hipotonía muscular (especialmente durante la fase de prueba, efectos transitorios)

Muy frecuente: Hipertonía muscular

- Trastornos renales y urinarios:

Común: Incontinencia urinaria, retención urinaria

- Aparato reproductor y de la mama:

Común: Disfunción sexual

- Trastornos generales y del lugar de administración condiciones

Común: Dolor, fiebre/escalofríos.

Raras: Síntomas de abstinencia potencialmente mortales, como resultado de Interrupción repentina del suministro de fármacos.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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:

Acta No. 09 de 2014

Página 138 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de inserto e información para prescribir versión 17 de marzo de 2014.

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

Composición:

Cada mL de solución de perfusión contiene 0.05 mg de baclofeno
Cada mL de solución de perfusión contiene 0.5 mg de baclofeno
Cada mL de solución de perfusión contiene 2 mg de baclofeno

Forma farmacéutica: Solución de perfusión

De acuerdo con la información clínica presentada, la Sala considera que las indicaciones para el producto de la referencia deben restringirse a:

Indicaciones: El baclofeno intratecal está indicado en pacientes con espasticidad crónica severa de origen medular (Asociada con traumatismo O esclerosis múltiple) o de origen cerebral, que no responden a antiespásticos administrados por vía oral y/o que experimentan efectos secundarios intolerables a dosis orales efectivas.

En pacientes con espasticidad secundaria a traumatismo de cráneo, se recomienda esperar al menos un año después del traumatismo, tiempo en el cual los síntomas de espasticidad se estabilizan.

Población pediátrica:

Baclofeno está indicado en pacientes a partir de los 4 años de edad y menores de 18 años con espasticidad crónica severa de origen cerebral o de origen espinal (asociada con traumatismo O esclerosis múltiple) que no responden a antiespásticos administrados por vía oral (incluido el baclofeno oral) y/o que no toleran las dosis orales eficaces.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al activo o a cualquiera de los excipientes. El fármaco no debe administrarse por cualquier vía que no sea por vía intratecal.

Precauciones:

- Precauciones en poblaciones especiales

Precauciones en pacientes pediátricos:

Los niños deben tener masa corporal suficiente para alojar la bomba implantable para la infusión crónica. El uso intratecal de baclofeno en la población pediátrica debe ser prescrito por médicos especialistas con los conocimientos y experiencia necesarios. Hay muy pocos datos clínicos sobre la seguridad y eficacia del uso de Baclofen intratecal en niños menores de cuatro años.

La inserción del catéter transcutáneo durante la implantación de la bomba y la presencia de un tubo de PEG aumentan la incidencia de infecciones en los niños.

Grupos especiales de pacientes:

En pacientes con circulación lenta de LCR debido, por ejemplo, a la obstrucción causada por la inflamación o trauma, la demora en la migración de baclofeno intratecal puede reducir la eficacia antiespástica y aumentar los efectos adversos.

En los pacientes con insuficiencia renal, es posible que la dosis deba reducirse para tener en cuenta la condición clínica o el nivel de depuración renal reducida.

Los pacientes con trastornos psicóticos, esquizofrenia, estados de confusión o enfermedad de Parkinson deben ser tratados con precaución con baclofeno intratecal y someterse a una estricta vigilancia cuando la exacerbación de tales condiciones se ha observado después de la administración oral de baclofeno. Los pacientes con epilepsia deben ser especialmente supervisados, ya que pueden ocurrir ocasionalmente convulsiones en caso de una sobredosis o la retirada de la medicación, e incluso durante el tratamiento de mantenimiento con dosis terapéuticas de baclofeno intratecal.

El baclofeno intratecal debe ser utilizado con precaución en pacientes con una historia de disreflexia anatómica. Una estimulación nociceptiva o la retirada brusca del baclofeno intratecal pueden precipitar tales episodios.

Se requiere la misma precaución en presencia de insuficiencia cerebrovascular o respiratoria, ya que el baclofeno puede agravar tales estados.

Es poco probable que el baclofeno intratecal tenga algún efecto en las enfermedades subyacentes, no relacionadas con el SNC, ya que la biodisponibilidad sistémica del producto después de la administración intratecal es considerablemente menor que con la vía oral.

Basándose en las observaciones hechas durante el tratamiento con baclofeno por vía oral, se recomienda precaución en los casos siguientes: antecedentes de úlceras gastroduodenales, hipertensión esfinteriana preexistente, insuficiencia renal.

Han sido reportados casos raros de elevación de SGOT (AST), fosfatasa alcalina y los niveles de glucosa en la sangre con la terapia de baclofeno oral.

Pacientes ancianos:

Varios de los pacientes mayores de 65 años de edad han sido tratados con baclofeno intratecal durante los estudios clínicos sin ningún tipo de problemas específicos. Los pacientes mayores tienen más probabilidades de experimentar efectos indeseables con baclofeno oral en la fase de valoración, y esto también es aplicable a Baclofen intratecal. Sin embargo, como la determinación de la dosis óptima es individualizada, es probable que planteen problemas específicos de tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria máxima, esto es, esencialmente “Libre de sodio”.

Interrupción del tratamiento:

La interrupción brusca del baclofeno intratecal, por la razón que sea, que se manifiesta por un aumento de la espasticidad, prurito, parestesias e hipotensión, ha dado lugar a secuelas que incluye un estado hiperactivo con espasmos rápidos incontrolados, hipertermia y síntomas compatibles con el síndrome neuroléptico maligno (SNM), por ejemplo estado de confusión mental y rigidez muscular. En raras ocasiones, esto ha progresado hasta convulsiones epilépticas/estado epiléptico, rhabdomiólisis, coagulopatía, falla orgánica múltiple y muerte. Todos los pacientes que reciben tratamiento con baclofeno intratecal están expuestos a los riesgos en la retirada. Algunas de las características clínicas asociadas con la abstinencia del baclofeno intratecal pueden parecerse a la disreflexia autonómica, infección (sepsis), hipertermia maligna, síndrome

neuroléptico maligno (SNM) u otras condiciones asociadas con el estado hipermetabólico o extensa rabdomiólisis.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos de la importancia de mantener un calendario de visitas de recarga y debe comunicarse a los signos y síntomas de la abstinencia de baclofeno, en particular las que aparecen desde el principio durante el síndrome de abstinencia.

En la mayoría de los casos, los síntomas de abstinencia aparecieron dentro de unas pocas horas después de la interrupción del tratamiento con baclofeno intratecal. Las razones más comunes para la retirada brusca del tratamiento baclofeno intratecal incluyen mal funcionamiento del catéter (especialmente desconexión), excesivamente bajo volumen en el depósito de la bomba y al final de la duración de la batería de la bomba, y en algunos casos, error humano puede haber sido el culpable o haber desempeñado un papel contribuyente.

La prevención de la retirada brusca del baclofeno intratecal requiere una cuidadosa atención a la programación y vigilancia del sistema de infusión, procedimientos de recarga o relleno y a las alarmas de la bomba.

Es extremadamente importante que las instrucciones del fabricante para la implantación, la programación de la bomba y/o el relleno del depósito sean seguidas estrictamente.

Advertencias:

- Manejo médico:

La bomba sólo debe ser implantada después de una evaluación rigurosa de la respuesta del paciente al baclofeno intratecal mediante inyecciones en bolo y/o ajuste de la dosis. Dados los riesgos asociados con la administración inicial y dosis ajuste del intratecal (depresión general baclofeno de las funciones del sistema nervioso central, colapso cardiovascular y/o depresión respiratoria), estos pasos sólo deben realizarse bajo vigilancia médica en un centro con el equipo necesario, Un equipo de reanimación debe estar en disponible de inmediato en caso de síntomas de sobredosis que amenazan el pronóstico vital. Los médicos deben tener experiencia adecuada en el tratamiento crónico con infusiones intratecales.

- Vigilancia del paciente:

Acta No. 09 de 2014

Página 142 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El paciente debe ser estrechamente monitorizado después de la implantación quirúrgica de la bomba, especialmente durante la fase inicial de uso de la bomba y cada vez que su tasa de entrega y/o la concentración de baclofeno en el depósito son reajustados, hasta que la respuesta del paciente a la infusión es aceptable y es estabilizado dentro de límites razonables. Es esencial asegurar que el paciente, los médicos en cargo de él/ella y todos los cuidadores conocen con precisión que los riesgos de un método de tratamiento como este. Todas las personas que participan en el tratamiento o la atención que se brinda al paciente deben estar claramente informadas sobre los síntomas de sub y sobredosificación, los procedimientos que deben aplicarse en el caso de intoxicación, así como las medidas a tomar en el hogar con respecto a la bomba y el sitio de inserción.

Para los pacientes con espasticidad debida a traumatismo craneal, se recomienda no proceder a largo plazo con Baclofen terapia intratecal hasta que los síntomas de la espasticidad sean estables (es decir, al menos un año después de la lesión).

- Fase de prueba:

Es esencial una estrecha monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular durante la fase de prueba inicial, particularmente en la presencia de una condición cardiopulmonar o debilidad de los músculos respiratorios, así como en los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos de tipo benzodiazepina u opiáceo, ya que el riesgo de depresión respiratoria se incrementa en tales casos.

Cualquier infección debe ser excluida antes de la fase de prueba con baclofeno intratecal, ya que una infección sistémica puede falsificar la evaluación de la respuesta del paciente a baclofeno intratecal inyección.

- Implantación de la bomba:

El paciente debe estar libre de infección antes de la implantación de la bomba, porque se incrementaría el riesgo de complicaciones postoperatorias. Por otra parte, una infección sistémica podría complicar el ajuste de dosis. La infección o una mala colocación local del catéter también pueden causar la interrupción de la administración de fármacos, que puede resultar en abrupta retirada baclofeno intratecal, acompañadas de sus síntomas.

- **Llenado del depósito:**

Este paso debe ser realizado por personal capacitado y altamente cualificado, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los intervalos entre cada recarga deben calcularse cuidadosamente para evitar el agotamiento del contenido, lo que llevaría a la recurrencia grave de la espasticidad o potencialmente síntomas que amenazan la vida por retiro de Baclofen intratecal. El llenado debe realizarse bajo estrictas condiciones asépticas, con el fin de evitar cualquier contaminación microbiana o cualquier infección grave del SNC. Debe existir un período de observación, adaptado a la situación clínica, después de cada recarga o la manipulación del depósito.

Se requiere tomar precauciones extremas cuando se llena una bomba implantable equipada con un puerto con acceso directo al catéter intratecal, ya que inyección directa en el catéter puede llevar a una sobredosis amenazando el pronóstico vital.

Ajuste de la dosis: Comentarios adicionales.

El baclofeno intratecal debe ser utilizado con precaución para evitar una excesiva debilidad o una caída cuando se necesita cierto grado de espasticidad para ponerse de pie y el equilibrio de la marcha, o cuando la espasticidad contribuye a mantenimiento funcional. Puede ser importante para retener una cierta cantidad de tono muscular y para tolerar espasmos ocasionales, con el fin de facilitar la función circulatoria y evitar la posible formación de trombosis venosa profunda.

Siempre que sea posible, todos los medicamentos antiespasmódicos orales concomitantes deben suspenderse para evitar una posible sobredosis o interacciones no deseadas, preferiblemente antes de iniciar la infusión de baclofeno intratecal y bajo vigilancia médica estrecha. Sin embargo, cualquier reducción o interrupción brusca de la medicación antiespasmódica concomitante debe evitarse durante el tratamiento crónico con baclofeno Intratecal.

Dosificación y Grupo Etario: El baclofeno intratecal está destinado a la administración de las dosis en bolo de prueba individuales (a través del catéter epidural o punción lumbar) y, para el uso crónico, en bombas implantables adecuadas para la administración continua de Baclofen Intratecal en el espacio intratecal (bombas certificadas de la UE). El establecimiento del programa de dosis óptima requiere que cada paciente se somete a una fase de selección inicial con bolo intratecal, seguido por un muy cuidadoso ajuste de la dosis individual

antes de la terapia de mantenimiento. La administración intratecal de baclofeno a través un sistema de suministro implantado sólo debe ser prescrito por médicos con los conocimientos necesarios y experiencia. Las instrucciones específicas para la implantación, la programación y/o llenado de la bomba implantable son dadas por los fabricantes de las bombas, y deben ser escrupulosamente respetados.

Se ha demostrado eficacia de baclofeno intratecal en estudios aleatorizados controlados con una bomba certificada por la UE. Este es un sistema de administración implantable: un depósito rellenable se implanta debajo de la piel, usualmente en la pared abdominal. Este sistema está conectado a un catéter intratecal que pasa por vía subcutánea en el espacio subaracnoideo.

- Fase de prueba:

Antes de la administración de baclofeno en forma de infusión intratecal continua, los pacientes deben mostrar una respuesta positiva a la administración de una dosis de prueba intratecal en una fase de prueba inicial. Por lo general, se administra una dosis de prueba de bolo a través de la punción lumbar o un catéter intratecal, con el fin de provocar una respuesta. Los pacientes deben estar libres de infecciones antes de la selección, ya que la presencia de una infección sistémica puede impedir una evaluación precisa de la respuesta. La dosis inicial es generalmente de 25 o 50 microgramos, la dosis se aumenta generalmente en incrementos de 25 microgramos con intervalos de al menos 24 horas, hasta que se logra una respuesta de una duración aproximada de 4 a 8 horas. La dosis debe ser inyectada en al menos un minuto a través de barbotaje.

Están disponibles ampollas de dosis bajas (0,05 mg/mL) para esta fase de prueba.

Debe estar a la mano un equipo de reanimación durante la inyección de la primera dosis.

Los pacientes se consideran respondedores positivos si muestran una disminución significativa en el tono muscular y/o frecuencia y/o gravedad de los espasmos.

Hay mucha variabilidad con respecto a la sensibilidad a baclofeno intratecal. Los signos de sobredosis severa (coma) se han observado en un adulto después de una dosis de prueba única de 25 microgramos.

Los pacientes que no responden a una dosis de prueba de 100 microgramos no deben recibir más dosis y no son elegibles para infusiones intratecales continuas. Es esencial monitorización de la función respiratoria y cardiaca durante esta fase, especialmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y debilidad de los músculos respiratorios o los que están siendo tratados con las preparaciones del tipo de las benzodiazepinas u opiáceos, que corren un mayor riesgo de infecciones respiratorias depresiones.

Población pediátrica:

- Fase de selección:

La dosis de prueba de punción lumbar inicial para pacientes de 4 a <18 años de edad debe ser de 25-50 mg/día sobre la base de la edad y el tamaño del niño. Los pacientes que no experimentan una respuesta pueden recibir un aumento de la dosis de 25 mg/día cada 24 horas. La dosis máxima de detección no debe superar los 100 mg/día en los pacientes pediátricos.

- Fase de titulación:

Una vez que la respuesta del paciente a Baclofen intratecal se ha establecido como positiva a través de las dosis de ensayo, se introduce la infusión intratecal con un sistema de administración adecuado. Una infección puede aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas y complicar los intentos de ajustar la dosis. Tras la implantación, la dosis diaria total inicial debe ser determinada por duplicación de la dosis que dio una efecto positivo en la fase de prueba y su administración durante un periodo de 24 horas, a menos que el efecto de la dosis en bolo se mantenga durante más de 12 horas. En este último caso, la dosis diaria inicial debe ser similar a la dosis en la fase de prueba y se debe administrar durante un periodo de 24 horas. La dosis no se debe aumentar durante las primeras 24 horas. Después de las primeras 24 horas de la dosis se ajusta lentamente sobre una base diaria, para obtener el efecto deseado. Para evitar una sobredosis, los incrementos no deben superar el 10 - 30%.

Pacientes con espasticidad de origen cerebral: después de las primeras 24 horas de la dosis se ajusta lentamente sobre una base diaria, para obtener el efecto deseado. Para evitar cualquier sobredosis, incrementos no deben superar el 5 - 15%.

Si se utiliza una bomba programable, la dosis sólo debe aumentarse una vez cada 24 horas. Para bombas no programables conectadas a un catéter 76 cm y con un caudal de 1 mL/día, se recomienda que la respuesta sólo debe evaluarse a intervalos de 48 horas. Con bombas no programables con catéter de 76cm de longitud que libera 1mL de solución por día, se recomiendan intervalos de 48 horas a fin de poder evaluar la reacción a la dosis. Si un aumento considerable en la dosis diaria no aumenta el efecto clínico, se deben revisar la función de la bomba y la permeabilidad de la sonda.

Sólo se cuenta con experiencia limitada con dosis superiores a 1000 microgramos/día.

Durante la fase de prueba, así como durante el periodo de titulación después de la implantación, los pacientes deben ser estrechamente controlados en una institución con todo el equipo y personal necesario. Debe estar disponible de inmediato un equipo de reanimación en caso de cualquier reacción que amenace el pronóstico vital, o la aparición de muy grave efectos indeseables. Con el fin de limitar los riesgos en la fase perioperatoria, la bomba sólo debe ser implantada en los centros con personal experimentado.

Terapia de mantenimiento:

El objetivo clínico es mantener un tono muscular normal como sea posible, y reducir al mínimo la frecuencia y la gravedad de los espasmos sin inducir efectos secundarios intolerables. La dosis más baja que produce una respuesta adecuada debe ser utilizada. La retención de cierta espasticidad es deseable para evitar una sensación de "parálisis" en la parte del paciente. Además, un grado de tono muscular y espasmos ocasionales puede ayudar a mantener la función circulatoria y, posiblemente, evitar la formación de trombosis venosa profunda.

En pacientes con espasticidad de origen espinal la dosis diaria puede aumentarse gradualmente en un 10-30 % para mantener el control adecuado de los síntomas. Cuando la espasticidad es de origen cerebral cualquier aumento de la dosis debe limitarse al 20 % (rango: 5-20%).

En ambos casos, la dosis diaria también puede ser reduce en un 10-20 % si los pacientes sufren efectos secundarios.

Si un aumento repentino de la dosis significativa debería ser necesario, esto es indicativo de una complicación de catéter (torcedura o desprendimiento) o mal funcionamiento de la bomba.

Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo a través de infusión continua, la dosis de baclofeno intratecal para pacientes con espasticidad de génesis de la médula se encuentra entre 10 y 1000 microgramos/día, siendo una respuesta adecuada logrado en la mayoría de los pacientes con 300-800 microgramos/día. En pacientes con espasticidad de origen cerebral se ha encontrado dosis de mantenimiento para variar desde 22 hasta 1400 microgramos/día, con una dosis media diaria de 276 microgramos por día a los 12 meses y 307 microgramos por día a los 24 meses.

Población pediátrica:

En niños de 4 años a <18 años con espasticidad de origen cerebral y de la médula, la dosis inicial de mantenimiento por infusión continua a largo plazo de baclofeno intratecal oscila de 25 a 200 $\mu\text{g/día}$ (dosis media: 100 $\mu\text{g/día}$). La dosis diaria total tiende a aumentar durante el primer año de terapia, por lo tanto, la dosis de mantenimiento necesita ser ajustada en base a la respuesta clínica individual. Existe una experiencia limitada con dosis mayores de 1.000 microgramos/día.

La seguridad y eficacia de intratecal de baclofeno para el tratamiento de la espasticidad severa de cerebral o espinal origen en los niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas.

Alrededor del 5 % de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo se vuelven refractarios al aumento de dosis. Esto puede ser debido a falla terapéutica. No hay suficiente experiencia disponible para hacer recomendaciones sobre cómo tratar con el fracaso del tratamiento. Sin embargo, este fenómeno de vez en cuando se ha tratado en el hospital por una "vacaciones de medicamento", consistentes en la reducción gradual de baclofeno intratecal durante un período de 2 a 4 semanas y cambio a métodos alternativos de tratamiento de la espasticidad (por ejemplo, intratecal sin conservantes sulfato de morfina). Después de este período, la sensibilidad a baclofeno intratecal puede estar restablecida: el tratamiento debe reanudarse en la dosis inicial infusión continua, seguida por una fase de ajuste para evitar una sobredosis.

Se debe tener precaución cuando se cambia de baclofeno intratecal a morfina y viceversa.

Es necesario un seguimiento clínico regular para evaluar los requerimientos de dosis del paciente, para comprobar que el sistema de administración está trabajando adecuadamente e identificar los posibles efectos indeseables o la presencia de infección.

- Interrupción del tratamiento:

Excepto en casos de emergencia asociados con una sobredosis, el tratamiento debe retirarse de forma gradual con reducciones de dosis sucesivas. Baclofeno intratecal no debe ser interrumpido bruscamente.

- Administración:

Especificaciones particulares:

Ampollas de 10mg/5mL, 40mg/20mL y 10mg/20mL baclofeno intratecal han sido especialmente desarrollado para bombas de infusión.

La concentración exacta a ser seleccionado depende de la dosis diaria total necesaria, así como el mínimo velocidad de infusión de la bomba. Por favor, consulte el manual del fabricante, que contiene todas las recomendaciones específicas.

Forma de administración:

En la mayoría de los casos, baclofeno intratecal se administra como una infusión continua directamente después la implantación. Una vez que el paciente está estabilizado en términos de dosis diaria y los aspectos funcionales, y siempre que la bomba permite, un cambio se puede hacer a un método más complejo de la administración, para permitir el control óptimo de la espasticidad en diferentes momentos del día. Por ejemplo, los pacientes con aumento de los espasmos nocturnos pueden requerir un aumento del 20% en la velocidad de infusión por hora. Este tipo de alteración de la perfusión se debe programar alrededor de 2 horas de anticipación del efecto clínico esperado.

Cada ampolla es exclusivamente para uso único. No vuelva a esterilizar.

El medicamento tiene que ser inspeccionado visualmente antes de su uso. Sólo deben ser utilizadas las soluciones claras prácticamente libres de las partículas

Vía de Administración: Intratecal.

Interacciones: La experiencia disponible no es lo suficientemente sistemática para predecir cuáles serían las interacciones específicas de Baclofen intratecal con otros medicamentos.

Siempre que sea posible, todos los medicamentos antiespasmódicos orales concomitantes deben suspenderse, para evitar que posibles sobredosis o interacciones no deseadas, preferiblemente antes de iniciar la infusión de baclofeno intratecal y bajo vigilancia médica estrecha.

Sin embargo, debe evitarse cualquier reducción o interrupción brusca de la medicación antiespasmódica concomitante durante el tratamiento crónico con baclofeno intratecal.

Una combinación de morfina y baclofeno intratecal ha causado hipotensión en un paciente. El potencial de disnea u otros síntomas nerviosos centrales no puede ser excluido durante la medicación concomitante. La administración conjunta con otros agentes por vía intratecal se ha probado de forma limitada y se conoce poco sobre la seguridad de estas combinaciones.

El efecto depresor del SNC de alcohol y otros compuestos que actúan en este nivel puede ser aditivo a los de los de baclofeno intratecal.

El tratamiento concomitante con baclofeno oral y antidepresivos tricíclicos puede aumentar el efecto de baclofeno e inducir la hipotonía muscular marcada. Se recomienda precaución al usar baclofeno intratecal en este tipo de combinaciones.

Como el uso concomitante de baclofeno oral y agentes antihipertensivos puede aumentar caída en la presión arterial, pueden ser necesario monitorizar la presión arterial y reajustar la dosis antihipertensiva.

Durante la administración concomitante con levodopa, existe el riesgo de aumentar los efectos indeseables asociado con esta última (confusión mental, alucinaciones, agitación).

El uso combinado de la morfina y el baclofeno intratecal ha sido responsable de la hipotensión en un paciente; no se puede excluir el potencial de esta combinación para causar disnea u otros síntomas del sistema nervioso central

Efectos Adversos:

- **Trastornos del sistema nervioso:**

Muy frecuente: Somnolencia (especialmente durante la fase de prueba)

Común: Sedación, mareos/aturdimiento, ataques epilépticos (especialmente tras la interrupción brusca del tratamiento), dolor de cabeza, parestesia, trastornos de la acomodación/visión borrosa/diplopía, trastornos del habla, letargia, astenia, depresión respiratoria, insomnio, confusión/desorientación, ansiedad, agitación, depresión

Poco frecuentes: Hipotermia, nistagmo, disfagia, ataxia, deterioro de la memoria, ideas e intento suicida, euforia, disforia, alucinaciones, paranoia.

- **Trastornos cardíacos:**

Hipotensión

Común

Poco frecuentes:

Hipertensión, bradicardia, trombosis venosa profunda, eritema vasomotor, palidez.

- **Respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Disnea, bradipneas, neumonía

Común

- **Trastornos gastrointestinales**

Común: Náuseas/vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, falta de apetito, aumento de la salivación

Poco frecuentes: Deshidratación, íleo, ageusia

- **Tejido subcutáneo trastornos del tejido:**

Urticaria, prurito, edema facial o periférico

Comunes

Poco frecuentes

Alopecia, diaforesis

- **Musculoesqueléticos y trastornos del tejido conectivo:**

Común: Hipotonía muscular (especialmente durante la fase de prueba, efectos transitorios)

Muy frecuente: Hipertonía muscular

- **Trastornos renales y urinarios:**

Común: Incontinencia urinaria, retención urinaria

- **Aparato reproductor y de la mama:**

Común: Disfunción sexual

- **Trastornos generales y del lugar de administración condiciones**

Común: Dolor, fiebre/escalofríos.

Raras: Síntomas de abstinencia potencialmente mortales, como resultado de Interrupción repentina del suministro de fármacos.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 15.2.0.0.N10

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

Por último, la Sala considera que el interesado debe incluir en la Información para prescribir y en el inserto, las advertencias relacionadas con la interrupción del tratamiento y la información relacionada con el embarazo y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.5.6. SULTAMICILINA SUSPENSIÓN ORAL 1 g/ 5 mL

Expediente : 20074513
Radicado : 2014031735
Fecha : 20/03/2014
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Syntofarma S.A.

Composición: Cada 76,667 g de Polvo para reconstituir a 100 mL, contiene 20 g de Sultamicilina Base.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Ampicilina o en infecciones por gérmenes productores de betalactamasas en las cuales la Ampicilina es el medicamento de elección.

Dentro de estas infecciones se encuentran: Rinosinusitis aguda bacteriana severa, amnionitis, colangitis, diverticulitis, endometritis, endoftalmitis, epididimitis/orquitis, absceso hepático, peritonitis, en mordeduras (humana, canina/felina), endocarditis, infección intravascular asociada al catéter, celulitis orbitaria, osteomielitis, enfermedad pélvica inflamatoria, peritonitis, epiglotitis, absceso periamigdalino y retrofaríngeo, neumonía por aspiración o adquirida en la comunidad, infecciones del tracto urinario, pielonefritis, infecciones por *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter* spp y *Enterococcus*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas.

Precauciones y advertencias: Antecedentes alérgicos a otros antibióticos

Acta No. 09 de 2014

Página 153 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

betalactámicos. Uso durante el Embarazo: Los estudios de reproducción en animales no han reportado evidencias de alteraciones en la fertilidad o de dañosa los fetos debidos a la Sultamicilina. El sulbactam atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo. Por tanto, sultamicilina deberá utilizarse durante el embarazo únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños con un peso menor de 30 Kg: de 25 a 50 mg/Kg/día repartidos en 2 tomas (cada 12 horas).

Niños con un peso mayor de 30 kg y Adultos: 375 a 3.000 mg cada 12 horas. El tratamiento generalmente tiene una duración entre 7 y 14 días, aunque deberá continuarse idealmente hasta 48 horas después de la remisión de los síntomas.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: El probenecid inhibe competitivamente la secreción renal tubular de sulbactam produciendo concentraciones altas y prolongadas de este. Los dos componentes de la Sultamicilina interactúan con los aminoglucósidos

Efectos Adversos: Diarrea, náusea o vómito, rash, urticaria, prurito, piel seca y eritema, malestar general y cefalea. En terapias prolongadas puede presentarse sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* y desencadenarse el cuadro de colitis pseudomembranosa.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y concentración
- Inclusión en normas farmacológicas

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:

Acta No. 09 de 2014

Página 154 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada 76,667 g de Polvo para reconstituir a 100 mL, contiene 20 g de Sultamicilina Base.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Ampicilina o en infecciones por gérmenes productores de betalactamasas en las cuales la Ampicilina es el medicamento de elección.

Dentro de estas infecciones se encuentran: Rinosinusitis aguda bacteriana severa, amnionitis, colangitis, diverticulitis, endometritis, endoftalmitis, epididimitis/orquitis, absceso hepático, peritonitis, en mordeduras (humana, canina/felina), endocarditis, infección intravascular asociada al catéter, celulitis orbitaria, osteomielitis, enfermedad pélvica inflamatoria, peritonitis, epiglotitis, absceso periamigdalino y retrofaríngeo, neumonía por aspiración o adquirida en la comunidad, infecciones del tracto urinario, pielonefritis, infecciones por *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter* spp y *Enterococcus*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas.

Precauciones y advertencias: Antecedentes alérgicos a otros antibióticos betalactámicos. **Uso durante el Embarazo:** Los estudios de reproducción en animales no han reportado evidencias de alteraciones en la fertilidad o de dañosa los fetos debidos a la Sultamicilina. El sulbactam atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo. Por tanto, sultamicilina deberá utilizarse durante el embarazo únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños con un peso menor de 30 Kg: de 25 a 50 mg/Kg/día repartidos en 2 tomas (cada 12 horas).

Niños con un peso mayor de 30 kg y Adultos: 375 a 3.000 mg cada 12 horas. El tratamiento generalmente tiene una duración entre 7 y 14 días, aunque deberá continuarse idealmente hasta 48 horas después de la remisión de los síntomas.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El probenecid inhibe competitivamente la secreción renal tubular de sulbactam produciendo concentraciones altas y prolongadas de este. Los dos componentes de la Sultamicilina interactúan con los aminoglucósidos.

Efectos Adversos: Diarrea, náusea o vómito, rash, urticaria, prurito, piel seca y eritema, malestar general y cefalea. En terapias prolongadas puede presentarse sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* y desencadenarse el cuadro de colitis pseudomembranosa.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N60

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. TADALAFIL 20 mg

Expediente : 20074599
Radicado : 2014032642
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 20 mg de tadalafil

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafil o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones: Riesgo alto de hipotensión arterial con el uso concomitante con alcohol y riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

Advertencias: No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil. Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueantes alfa adrenérgico, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Dosificación y Grupo Etario:

Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafil es de 5 mg previo a la relación sexual; pueden llegar a utilizarse una dosis de hasta 20mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con media hora antes de la relación sexual.

Disfunción eréctil tratamiento crónico: En el tratamiento crónico de la disfunción eréctil, la dosificación de Tadalafil debe ser de 2,5 a 5,0 mg al día a la misma hora.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Antiácidos: Los medicamentos que alteren el pH estomacal pueden disminuir la velocidad de absorción del Tadalafil.

Antimicóticos azólicos: El consumo simultáneo de antimicóticos azólicos y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Carbamazepina: El consumo simultáneo de Carbamazepina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Cimetidina: El consumo simultáneo de Cimetidina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Ciclosporina: El consumo simultáneo de Ciclosporina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dasatinib: El consumo simultáneo de Dasatinib y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Deferasirox: El consumo simultáneo de Deferasirox y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Diuréticos: La administración conjunta de Tadalafil y medicamentos con efectos diuréticos, puede generar un efecto aditivo y aumentar el riesgo de presentar hipotensión.

Desipramina: El consumo simultáneo de Desipramina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dexametasona: El consumo simultáneo de Dexametasona y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dronedarona: El consumo simultáneo de Dronedarone y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Eritromicina: El consumo simultáneo de Eritromicina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenitoína: El consumo simultáneo de Fenitoína y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP 3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenobarbital: El consumo simultáneo de Fenobarbital y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fluvoxamina: El consumo simultáneo de Fluvoxamina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Griseofulvina: El consumo simultáneo de Griseofulvina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum): El consumo simultáneo de preparados herbales con este principio activo y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la proteasa: El consumo simultáneo de fármacos inhibidores de la proteasa y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido: Este grupo de fármacos, especialmente la Delavirdina, pueden competir por la CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de Tadalafil, aumentando el riesgo de hipotensión.

Jugo de uva: El consumo simultáneo de jugo de uva y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Metronidazol: El consumo simultáneo de Metronidazol y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Rifampicina: El consumo simultáneo de Rifampicina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Sertralina: El consumo simultáneo de Sertralina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Zafirlukast: El consumo simultáneo de Zafirlukast y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Efectos Adversos: Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada.

El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial.

Entre los eventos adversos cardiovasculares: Angina de pecho, Hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Dermatológicos: aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración.

Sistema digestivo: Dispepsia, diarrea, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis,

Náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima γ -glutamil transpeptidasa (GGT).

Sistema genitourinario: Aparición de erecciones súbitas y priapismo.

Sistema musculo esquelético: Mialgias, artralgias y cervicalgias.

Respiratorios: Congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis.

Sistema nervioso: Mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Oftalmológicos: Visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al Tadalafil, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva forma farmacéutica
- Condición de venta con fórmula facultativa
- Aprobación de la información para prescribir allegada bajo radicado 2014032642 del 21/03/2014

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

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 20 mg de tadalafil.

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable.

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafil o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones: Riesgo alto de hipotensión arterial con el uso concomitante con alcohol y riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

Advertencias: No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil. Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueantes alfa adrenérgico, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 09 de 2014

Página 161 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafil es de 5 mg previo a la relación sexual; pueden llegar a utilizarse una dosis de hasta 20mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con media hora antes de la relación sexual.

Disfunción eréctil tratamiento crónico: En el tratamiento crónico de la disfunción eréctil, la dosificación de Tadalafil debe ser de 2,5 a 5,0 mg al día a la misma hora.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Antiácidos: Los medicamentos que alteren el pH estomacal pueden disminuir la velocidad de absorción del Tadalafil.

Antimicóticos azólicos: El consumo simultáneo de antimicóticos azólicos y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Carbamazepina: El consumo simultáneo de Carbamazepina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Cimetidina: El consumo simultáneo de Cimetidina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Ciclosporina: El consumo simultáneo de Ciclosporina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dasatinib: El consumo simultáneo de Dasatinib y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Deferasirox: El consumo simultáneo de Deferasirox y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Diuréticos: La administración conjunta de Tadalafil y medicamentos con efectos diuréticos, puede generar un efecto aditivo y aumentar el riesgo de presentar hipotensión.

Desipramina: El consumo simultáneo de Desipramina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dexametasona: El consumo simultáneo de Dexametasona y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dronedarona: El consumo simultáneo de Dronedarone y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Eritromicina: El consumo simultáneo de Eritromicina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenitoína: El consumo simultáneo de Fenitoína y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP 3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenobarbital: El consumo simultáneo de Fenobarbital y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fluvoxamina: El consumo simultáneo de Fluvoxamina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Griseofulvina: El consumo simultáneo de Griseofulvina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum): El consumo simultáneo de preparados herbales con este principio activo y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la proteasa: El consumo simultáneo de fármacos inhibidores de la proteasa y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido: Este grupo de fármacos, especialmente la Delavirdina, pueden competir por la CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de Tadalafil, aumentando el riesgo de hipotensión.

Jugo de uva: El consumo simultáneo de jugo de uva y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Metronidazol: El consumo simultáneo de Metronidazol y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Rifampicina: El consumo simultáneo de Rifampicina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Sertralina: El consumo simultáneo de Sertralina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Zafirlukast: El consumo simultáneo de Zafirlukast y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Efectos Adversos: Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada.

El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial.

Entre los eventos adversos cardiovasculares: Angina de pecho, Hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. **Dermatológicos:** aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración.

Sistema digestivo: Dispepsia, diarrea, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis,

Náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima y glutamil transpeptidasa (GGT).

Sistema genitourinario: Aparición de erecciones súbitas y priapismo.

Sistema musculo esquelético: Mialgias, artralgias y cervicalgias.

Respiratorios: Congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis.

Sistema nervioso: Mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Oftalmológicos: Visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al Tadalafil, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

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

En cuanto a la información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe mejorar la redacción en el ítem de embarazo y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.5.8. TADALAFIL 5 mg

Expediente : 20074609
Radicado : 2014032657
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 5 mg de tadalafil.

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable.

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil y los signos y síntomas de la hiperplasia Prostática benigna.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafil o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones: Riesgo alto de hipotensión arterial con el uso concomitante con alcohol y riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

Advertencias: No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil. Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueantes alfa adrenérgico, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Dosificación y Grupo Etario:

Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafil es de 5 mg previo a la relación sexual; pueden llegar a utilizarse una dosis de hasta 20 mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con un mínimo de media hora de anticipación a la relación sexual.

Acta No. 09 de 2014

Página 166 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Disfunción eréctil tratamiento crónico: En el tratamiento crónico de la disfunción eréctil, la dosificación de Tadalafil debe ser de 2,5 a 5,0 mg al día, tomándose siempre a la misma hora.

Hiperplasia prostática benigna: En el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, la dosificación de Tadalafil debe ser de 5 mg al día, tomándose siempre a la misma hora.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Antiácidos: Los medicamentos que alteren el pH estomacal pueden disminuir la velocidad de absorción del Tadalafil.

Antimicóticos azólicos: El consumo simultáneo de antimicóticos azólicos y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Carbamazepina: El consumo simultáneo de Carbamazepina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Cimetidina: El consumo simultáneo de Cimetidina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Ciclosporina: El consumo simultáneo de Ciclosporina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dasatinib: El consumo simultáneo de Dasatinib y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Deferasirox: El consumo simultáneo de Deferasirox y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Diuréticos: La administración conjunta de Tadalafil y medicamentos con efectos diuréticos, puede generar un efecto aditivo y aumentar el riesgo de presentar hipotensión.

Desipramina: El consumo simultáneo de Desipramina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dexametasona: El consumo simultáneo de Dexametasona y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dronedarona: El consumo simultáneo de Dronedarone y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Eritromicina: El consumo simultáneo de Eritromicina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenitoína: El consumo simultáneo de Fenitoína y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP 3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenobarbital: El consumo simultáneo de Fenobarbital y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fluvoxamina: El consumo simultáneo de Fluvoxamina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Griseofulvina: El consumo simultáneo de Griseofulvina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum): El consumo simultáneo de preparados herbales con este principio activo y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la proteasa: El consumo simultáneo de fármacos inhibidores de la proteasa y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido: Este grupo de fármacos, especialmente la Delavirdina, pueden competir por la CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de Tadalafil, aumentando el riesgo de hipotensión.

Jugo de uva: El consumo simultáneo de jugo de uva y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Metronidazol: El consumo simultáneo de Metronidazol y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Rifampicina: El consumo simultáneo de Rifampicina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Sertralina: El consumo simultáneo de Sertralina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Zafirlukast: El consumo simultáneo de Zafirlukast y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Efectos Adversos: Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima γ -glutamil transpeptidasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo. En el sistema musculoesquelético se ha reportado mialgias, artralgias y

cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al Tadalafil, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica.
- Nueva forma farmacéutica.
- Condición de venta con fórmula facultativa.
- Aprobación de la información para prescribir allegada bajo radicado 2014032657 de 21/03/2014

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

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 5 mg de tadalafil.

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable.

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafil o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones: Riesgo alto de hipotensión arterial con el uso concomitante con alcohol y riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

Advertencias: No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil. Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueantes alfa adrenérgico, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Dosificación y Grupo Etario:

Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafil es de 5 mg previo a la relación sexual; pueden llegar a utilizarse una dosis de hasta 20 mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con un mínimo de media hora de anticipación a la relación sexual.

Disfunción eréctil tratamiento crónico: En el tratamiento crónico de la disfunción eréctil, la dosificación de Tadalafil debe ser de 2,5 a 5,0 mg al día, tomándose siempre a la misma hora.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Antiácidos: Los medicamentos que alteren el pH estomacal pueden disminuir la velocidad de absorción del Tadalafil.

Antimicóticos azólicos: El consumo simultáneo de antimicóticos azólicos y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Carbamazepina: El consumo simultáneo de Carbamazepina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Cimetidina: El consumo simultáneo de Cimetidina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Ciclosporina: El consumo simultáneo de Ciclosporina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dasatinib: El consumo simultáneo de Dasatinib y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Deferasirox: El consumo simultáneo de Deferasirox y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Diuréticos: La administración conjunta de Tadalafil y medicamentos con efectos diuréticos, puede generar un efecto aditivo y aumentar el riesgo de presentar hipotensión.

Desipramina: El consumo simultáneo de Desipramina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dexametasona: El consumo simultáneo de Dexametasona y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Dronedarona: El consumo simultáneo de Dronedarone y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Eritromicina: El consumo simultáneo de Eritromicina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenitoína: El consumo simultáneo de Fenitoína y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP 3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fenobarbital: El consumo simultáneo de Fenobarbital y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Fluvoxamina: El consumo simultáneo de Fluvoxamina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Griseofulvina: El consumo simultáneo de Griseofulvina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum): El consumo simultáneo de preparados herbales con este principio activo y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la proteasa: El consumo simultáneo de fármacos inhibidores de la proteasa y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido: Este grupo de fármacos, especialmente la Delavirdina, pueden competir por la CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de Tadalafil, aumentando el riesgo de hipotensión.

Jugo de uva: El consumo simultáneo de jugo de uva y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Metronidazol: El consumo simultáneo de Metronidazol y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Rifampicina: El consumo simultáneo de Rifampicina y Tadalafil resulta en una disminución de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Sertralina: El consumo simultáneo de Sertralina y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Zafirlukast: El consumo simultáneo de Zafirlukast y Tadalafil resulta en un aumento de los niveles de éste último, debido a una interacción por la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.

Efectos Adversos: Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima y glutamil transpeptidasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo. En el sistema musculoesquelético se ha reportado mialgias, artralgias y cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al Tadalafil, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

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

En cuanto a la información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe mejorar la redacción en el ítem de embarazo y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.5.9. XALAR®

Expediente : 20068230
Radicado : 14027150 / 2014031588/2013119561
Fecha : 19/03/2014
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

- Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 4.20 mg de montelukast monosódico equivalente a 4 mg de montelukast ácido libre.
- Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 5.20 mg de montelukast monosódico equivalente a 5 mg de montelukast ácido libre.
- Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 10.40 mg de montelukast monosódico equivalente a 10 mg de montelukast ácido libre.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina masticable.

Indicaciones:

- Tratamiento crónico y profiláctico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, en adultos y niños mayores de 6 meses de edad. También para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetil salicílico y para la prevención de la bronco-constricción inducida por ejercicio.
- Alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

Acta No. 09 de 2014

Página 175 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 52 del 2013, numeral 3.1.5.5., en el sentido de informar que la dosificación y grupo etario sea aprobada de la siguiente manera:

Xalar[®] 4 mg:

-Pacientes de 5 años de edad: 1 Cápsula blanda de gelatina masticable de 4 mg una vez al día.

Xalar[®] 5 mg:

- Pacientes de 6 a 14 años de edad: 1 Cápsula blanda de gelatina masticable de 5 mg una vez al día.

Xalar[®] 10 mg:

- Pacientes de 15 y más años de edad: 1 Cápsula blanda de gelatina masticable de 10 mg una vez al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.1.5.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Dosificación y Grupo etario para los productos de la referencia, así:

Xalar[®] 4 mg:

-Pacientes de 5 años de edad: 1 Cápsula blanda de gelatina masticable de 4 mg una vez al día.

Xalar[®] 5 mg:

- Pacientes de 6 a 14 años de edad: 1 Cápsula blanda de gelatina masticable de 5 mg una vez al día.

Xalar[®] 10 mg:

- Pacientes de 15 y más años de edad: 1 Cápsula blanda de gelatina masticable de 10 mg una vez al día.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. JARDIANCE®

Expediente : 20073367
Radicado : 2014019497
Fecha : 24/02/2014
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co Kg

Composición: Cada tableta contiene empagliflozina 10 mg

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: Jardiance® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes mayores a 75 años, tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias: Este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.

Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada
No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 09 de 2014

Página 177 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis inicial recomendada de empagliflozina es 10 mg una vez al día, administrada con o sin alimentos. En pacientes que toleren empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren control glicémico adicional, la dosis puede ser incrementada hasta 25 mg al día una vez al día.

Para adultos únicamente.

La seguridad y eficacia de empagliflozina en niños no ha sido estudiada. Por lo tanto su uso, no es recomendable en niños y adolescentes.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas:

Empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce isoformas de la CYP450. Los datos in vitro sugieren que la principal vía de metabolismo de empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfato glucuronosil transferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. Empagliflozina no inhibe UGT1A1. A dosis terapéuticas, el potencial para empagliflozina para inhibir o inactivar las principales isoformas del CYP450 o UGT1A1 reversiblemente es remota. Por lo tanto, las interacciones fármaco-fármaco que afectan a los principales isoformas CYP450 o UGT1A1 con empagliflozin y con sustratos de estas enzimas administradas de forma concomitante se consideran improbables.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (GP-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo a dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera poco probable que empagliflozina cause interacciones con medicamentos que son sustratos de la GP-P. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no OAT1 y OCT2. En concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación y como tal se consideran improbables las interacciones fármaco-fármaco con sustratos de estos transportadores.

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas:

Cuando empagliflozina se administró junto con otros medicamentos de uso común no se observaron interacciones clínicamente significativas. Con base en los resultados de los estudios farmacocinéticos no se recomienda ajustar la dosis de JARDIANCE®

Acta No. 09 de 2014

Página 178 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

cuando se co-administra con medicamentos comúnmente prescritos. En voluntarios sanos la farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Se observaron incrementos en la exposición global (ABC) de empagliflozina después de la administración concomitante de gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Cuando se administró en voluntarios sanos, empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida y anticonceptivos orales.

Efectos Adversos:

- Hipoglicemia
- Infección del tracto urinario
- Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales
- Incremento de la micción.
- Depleción de volumen

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas

El interesado informa que el principio activo (Empagliflozina), fue declarado como nueva entidad química, conforme al Decreto 2085 de 2002, concepto emitido en el Acta No. 51 del 2013, numeral 3.1.1.2.

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

Composición: Cada tableta contiene empagliflozina 10 mg.

Acta No. 09 de 2014

Página 179 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: Jardiance[®] no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes mayores a 75 años, tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto Jardiance[®] debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias: Este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.

Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar, se recomienda supervisión y monitoreo.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.

La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada. No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona, por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial recomendada de empagliflozina es 10 mg una vez al día, administrada con o sin alimentos. En pacientes que toleren empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren control glicémico adicional, la dosis puede ser incrementada hasta 25 mg al día una vez al día.

Para adultos únicamente.

La seguridad y eficacia de empagliflozina en niños no ha sido estudiada. Por lo tanto su uso, no es recomendable en niños y adolescentes.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas:

Empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce isoformas de la CYP450. Los datos in vitro sugieren que la principal vía de metabolismo de empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfotao glucuronosil transferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. Empagliflozina no inhibe UGT1A1. A dosis terapéuticas, el potencial para empagliflozina para inhibir o inactivar las principales isoformas del CYP450 o UGT1A1 reversiblemente es remota. Por lo tanto, las interacciones fármaco-fármaco que afectan a los principales isoformas CYP450 o UGT1A1 con empagliflozin y con sustratos de estas enzimas administradas de forma concomitante se consideran improbables.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (GP-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo a dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera poco probable que empagliflozina cause interacciones con medicamentos que son sustratos de la GP-P. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no OAT1 y OCT2. En concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación y como tal se consideran improbables las interacciones fármaco-fármaco con sustratos de estos transportadores.

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas:

Cuando empagliflozina se administró junto con otros medicamentos de uso común no se observaron interacciones clínicamente significativas. Con base en los resultados de los estudios farmacocinéticos no se recomienda ajustar la dosis de Jardiance® cuando se co-administra con medicamentos comúnmente prescritos. En voluntarios sanos la farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Se observaron incrementos en la exposición global (ABC) de empagliflozina después de la administración concomitante de gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Cuando se administró en voluntarios sanos, empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida y anticonceptivos orales.

Efectos Adversos:

- Hipoglicemia
- Infección del tracto urinario
- Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balinitis y otras infecciones genitales
- Incremento de la micción.
- Depleción de volumen

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

3.1.6.2. ALDARA™ 3.75

Expediente : 20074183
Radicado : 2014028573
Fecha : 13/03/2014
Interesado : More Pharma Corporation, S. de R.L. de C.V.
Fabricante : 3M Health Care Limited

Composición: Cada 100 g de crema contiene 3.75 g de imiquimod

Forma farmacéutica: Crema.

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2014

Página 182 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Verrugas genitales y perianales externas (condilomas acumulados) en pacientes femeninos y masculinos de 12 años en adelante.
- Queratosis actínica en etapas clínica y subclínica en pacientes adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones generales para su uso:

- Dado que Aldara crema posee potencial para exacerbar las condiciones inflamatorias en la piel y no existen experiencias clínicas de su uso concomitante con otros fármacos o bien de su aplicación inmediatamente después de haber empleado otro tipo de terapias tópicas o quirúrgicas en la piel, no se recomienda su aplicación hasta que la piel se encuentre cicatrizada.
- Durante la aplicación del medicamento, debe evitarse el contacto con los ojos y la oclusión de las lesiones en donde se aplicó el medicamento.
- Debe instruirse a los pacientes para que transcurridas de 6 a 10 horas de la aplicación del medicamento, se remueva el medicamento con agua y jabón neutro

Advertencias: Siempre aplique Aldara crema según las indicaciones de su médico.

Aplicar una mayor cantidad de Aldara crema en las lesiones o incrementar la frecuencia de la aplicación recomendada por su médico, puede originarle reacciones secundarias importantes en la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

Instrucciones generales de uso:

- Aldara™ crema debe aplicarse por la noche, previo aseo con agua y jabón neutro en las áreas a tratar; el paciente deberá esperar a que las zonas sequen perfectamente bien antes de aplicar Aldara™ crema.
- Transcurridas aproximadamente 6 a 10 horas de la aplicación de la crema, ésta deberá de ser removida con agua y jabón neutro.
- Se recomienda lavarse las manos posteriores a la aplicación de la crema.

Acta No. 09 de 2014

Página 183 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Es recomendable que el médico tratante instruya a su paciente sobre la técnica de aplicación de Aldara™ crema.

Las reacciones locales (eritema) en la piel bajo tratamiento, son comunes. Cuando el caso lo amerite por el malestar del paciente, podrá permitirse un periodo de descanso de varios días y podrá reanudarse el tratamiento, una vez que la reacción local haya cedido.

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: No se han estudiado las interacciones con otros medicamentos, incluidos los fármacos inmunosupresores. No obstante, se cree que las posibles interacciones medicamentosas con los fármacos sistémicos, debe ser limitada debido a la mínima absorción transcutánea de Aldara™ crema.

Efectos Adversos: Reacciones cutáneas locales leves y moderadas en el sitio de aplicación, como eritema, erosión, excoriación/ descamación, prurito y ardor. Existen reportes aislados de probables eventos adversos sistémicos del tipo de rigidez, dolor, fiebre y mialgias

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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

Composición: Cada 100 g de crema contiene 3.75 g de imiquimod.

Forma farmacéutica: Crema.

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2014

Página 184 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Verrugas genitales y perianales externas (condilomas acumulados) en pacientes femeninos y masculinos de 12 años en adelante.
- Queratosis actínica en etapas clínica y subclínica en pacientes adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones generales para su uso:

- Dado que Aldara crema posee potencial para exacerbar las condiciones inflamatorias en la piel y no existen experiencias clínicas de su uso concomitante con otros fármacos o bien de su aplicación inmediatamente después de haber empleado otro tipo de terapias tópicas o quirúrgicas en la piel, no se recomienda su aplicación hasta que la piel se encuentre cicatrizada.
- Durante la aplicación del medicamento, debe evitarse el contacto con los ojos y la oclusión de las lesiones en donde se aplicó el medicamento.
- Debe instruirse a los pacientes para que transcurridas de 6 a 10 horas de la aplicación del medicamento, se remueva el medicamento con agua y jabón neutro

Advertencias: Siempre aplique Aldara crema según las indicaciones de su médico.

Aplicar una mayor cantidad de Aldara crema en las lesiones o incrementar la frecuencia de la aplicación recomendada por su médico, puede originarle reacciones secundarias importantes en la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

Instrucciones generales de uso:

- Aldara™ crema debe aplicarse por la noche, previo aseo con agua y jabón neutro en las áreas a tratar; el paciente deberá esperar a que las zonas sequen perfectamente bien antes de aplicar Aldara™ crema.
- Transcurridas aproximadamente 6 a 10 horas de la aplicación de la crema, ésta deberá de ser removida con agua y jabón neutro.
- Se recomienda lavarse las manos posteriores a la aplicación de la crema.

Acta No. 09 de 2014

Página 185 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Es recomendable que el médico tratante instruya a su paciente sobre la técnica de aplicación de Aldara™ crema.

Las reacciones locales (eritema) en la piel bajo tratamiento, son comunes. Cuando el caso lo amerite por el malestar del paciente, podrá permitirse un periodo de descanso de varios días y podrá reanudarse el tratamiento, una vez que la reacción local haya cedido.

En cuanto a dosificación y grupo etario, la Sala considera que el interesado debe incluir el tiempo de administración para el producto de la referencia, así: Zyclara (por aplicación: hasta 2 sobres, 250 mg de crema de imiquimod por sobre) se debe aplicar una vez al día, antes de acostarse, sobre la piel de la zona (área) de tratamiento afectada, durante dos ciclos de tratamiento de dos semanas cada uno, separados por un ciclo de 2 semanas sin tratamiento, o según las instrucciones del médico.

Vía de Administración: Tópica

Interacciones: No se han estudiado las interacciones con otros medicamentos, incluidos los fármacos inmunosupresores. No obstante, se cree que las posibles interacciones medicamentosas con los fármacos sistémicos, debe ser limitada debido a la mínima absorción transcutánea de Aldara™ crema.

Efectos Adversos: Reacciones cutáneas locales leves y moderadas en el sitio de aplicación, como eritema, erosión, excoriación/ descamación, prurito y ardor. Existen reportes aislados de probables eventos adversos sistémicos del tipo de rigidez, dolor, fiebre y mialgias

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en el ítem de Advertencias, lo siguiente:

- Las lesiones atípicas desde el punto de vista clínico para QA o sospechosas de ser malignas deberán someterse a una biopsia para determinar el tratamiento apropiado.

- Se debe evitar el contacto con ojos, labios y fosas nasales, puesto que no se ha evaluado la acción de Imiquimod en el tratamiento de queratosis actínicas en los párpados, el interior de las fosas nasales u orejas, ni en la zona de los labios dentro de la línea sonrosada.
- En relación con un aumento de la susceptibilidad a sufrir quemaduras solares, se recomienda el uso de pantallas solares; los pacientes deberán reducir o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial (sistemas de bronceado o tratamiento UVA/B) mientras utilicen Zyclara. La zona de piel tratada deberá estar protegida de la exposición al sol.
- No hay datos disponibles sobre el uso de Imiquimod al 3,75% para el tratamiento de queratosis actínicas en regiones anatómicas distintas del rostro y cuero cabelludo.
- No se recomienda el uso de Imiquimod para el tratamiento de lesiones de QA con una hiperqueratosis o hipertrofia marcadas, como se aprecia en los cuernos cutáneos.
- Pueden ocurrir signos y síntomas similares a la gripe, incluyendo fatiga, náuseas, fiebre, mialgias, artralgias, y escalofríos. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento.
- Imiquimod debe utilizarse con precaución en pacientes con una reserva hematológica reducida
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zyclara en pacientes inmunocomprometidos (ej., pacientes con trasplantes de órganos) y/o pacientes con enfermedades autoinmunes.

Adicionalmente, se debe incluir en el ítem de Embarazo y Lactancia:

- Embarazo: No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos a Imiquimod. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Cuando se prescriba Zyclara en mujer embarazada, se debe proceder con precaución. Zyclara se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

- **Lactancia:** No se pueden dar recomendaciones específicas sobre si el producto se debe utilizar o no en madres durante el periodo de lactancia.

Norma Farmacológica: 13.1.7.0.N10

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

3.1.6.3. GOTA PC

Expediente : 20074084
Radicado : 2014027253
Fecha : 11/03/2014
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Laboratorios Poen S.A.C.I.F.I.

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de glicerina + 2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa + 10 mg de Ácido Borico + 0.57 mg de Borato de sodio

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones: Lubricante ocular. Está indicado para el alivio de las irritaciones leves del ojo, ardor, enrojecimiento, desecación, exposición al viento, al sol o a sustancias irritantes, parpadeo poco frecuente, la lectura, el trabajo frente a pantallas de computadora, TV, etc.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Precauciones: Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar.

Si usted está usando simultáneamente otros colirios, aguarde 15 minutos entre una aplicación y la otra.

Advertencias: Solo para uso oftálmico. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación

del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas. En embarazo o lactancia consultar al médico.

Dosificación y Grupo Etario: Se recomienda 1-2 gotas en el(los) ojo(s) irritado(s) cada 6-8 horas, o de acuerdo a la necesidad de cada paciente, antes, durante o después de la exposición (por ejemplo ante la pantalla de la computadora).

Vía de Administración: Ocular.

Interacciones: Si usted está usando simultáneamente otros colirios, aguarde 15 minutos entre una aplicación y la otra.

Efectos Adversos: No se registran advertencias hasta el momento.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas

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

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de glicerina + 2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa + 10 mg de Ácido Bórico + 0.57 mg de Borato de sodio

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones: Lubricante ocular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Precauciones: Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar.

Si usted está usando simultáneamente otros colirios, aguarde 15 minutos entre una aplicación y la otra.

Advertencias: Solo para uso oftálmico. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas. En embarazo o lactancia consultar al médico.

Dosificación y Grupo Etario: Se recomienda 1-2 gotas en el(los) ojo(s) irritado(s) cada 6-8 horas, o de acuerdo a la necesidad de cada paciente, antes, durante o después de la exposición (por ejemplo ante la pantalla de la computadora).

Vía de Administración: Ocular.

Interacciones: Si usted está usando simultáneamente otros colirios, aguarde 15 minutos entre una aplicación y la otra.

Efectos Adversos: No se registran advertencias hasta el momento.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

3.1.6.4. DOCETAXEL 160mg/8mL SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 20064499
Radicado : 2014031493
Fecha : 19/03/2014
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S
Fabricante : Fresenius Kabi Oncology Ltd.

Composición: Cada mL de solución concentrada para infusión contiene 20 mg de docetaxel.

Acta No. 09 de 2014

Página 190 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico refractario a otro tratamiento. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Cáncer de seno metastásico y/o localmente avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecables (estado III y IV), con buen estado funcional. Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario. Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa. Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente y coadyuvante. Tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos. Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. Cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrofilos inferior a 1500 células/mm³.

Precauciones: Deberán tenerse en cuenta las precauciones estándar para reconstituir agentes citotóxicos cuando se prepare y se deseche la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una zona de seguridad y el personal debe llevar guantes y batas protectoras. Si no hay una zona de seguridad disponible, el equipo debe suplementarse con una mascarilla y gafas protectoras. Las preparaciones citotóxicas no deberán ser manipuladas por personas embarazadas. Si el producto entra en contacto con los ojos, puede producirse una irritación severa. En ese caso, deberán lavarse los ojos inmediatamente a fondo con agua. Consulte a un médico si la irritación persiste. Si la solución entrara en contacto con la piel, lave bien la zona afectada con abundante agua.

Advertencias: Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales tales como dexametasona 16 mg. /día, comenzando un día antes de la perfusión, con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.

En cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (p.ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así

como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación son 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

Dosificación y Grupo Etario: El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa.

Dosis recomendada:

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (p.ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada. Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

Para el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel. Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas para el tratamiento en adyuvancia de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrado 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la dosis recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m². En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m² de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico:

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para un tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m², como agente único.

Cáncer de próstata:

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

Adenocarcinoma gástrico:

La dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premeditación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad.

Cáncer de cabeza y cuello:

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, Administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324):

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión intravenosa, seguido de 100 mg/m² de cisplatino administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

General: Docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave.

Durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para cáncer de mama:

En pacientes que reciban docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m² para todos los ciclos posteriores. A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 o 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m².

En combinación con cisplatino:

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos.

En combinación con Capecitabina:

En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.

En pacientes que desarrollan toxicidad de grado 2 por segunda vez, o toxicidad en grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a grado 0-1 y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.

En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo:

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm³. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades aparecen.

Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-Fu) son:

Toxicidad ajuste de dosis:

Diarrea grado 3 primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-Fu.

Segundo episodio: Reducir un 20% la dosis de docetaxel.

Diarrea grado 4 primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-Fu.

Segundo episodio: Suspender el tratamiento.

Estomatitis/mucositis grado 3 primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-Fu.

Toxicidad ajuste de dosis:

Segundo episodio: Suspender sólo el 5-Fu, en todos los ciclos

Siguientes tercer episodio: Reducir un 20% la dosis de docetaxel.

Estomatitis/mucositis grado 4 primer episodio: Suspender sólo el 5-Fu, en todos los ciclos siguientes.

Segundo episodio: Reducir un 20% la dosis de docetaxel.

En los estudios pivotaes de CECC no operable y localmente avanzado, en los pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluida neutropenia prolongada, neutropenia febril, o infección), se aconsejó utilizar G-CSF para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo, días 6-15) en los siguientes ciclos.

Poblaciones especiales:

Pacientes con alteración hepática:

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal (LSN), la posología recomendada de docetaxel es de 75mg/m². En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al LSN y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el LSN asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el LSN, no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis y docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT > 1,5 x LSN, asociado con valores de fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN y bilirrubina > 1 x LSN. En estos pacientes no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica (< 18 años):

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Docetaxel no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Acta No. 09 de 2014

Página 196 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en ancianos. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75%.

Vía de Administración: Intravenoso

Interacciones: Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como la ciclosporina, la terfenadina, el ketoconazol, la eritromicina y la troleandomicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

La unión del docetaxel a proteínas es elevada (> 95%), aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* del docetaxel con medicamentos administrados conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoina, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan a la unión del docetaxel a proteínas. además la dexametasona no afecta a la unión del docetaxel a proteínas. el docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas. la farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia. La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que la prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

Se han descrito casos clínicos consistentes de un aumento de la toxicidad de docetaxel cuando se combina con ritonavir. El mecanismo de esta interacción es la inhibición de CYP3A4, el principal isoenzima implicado en el metabolismo de docetaxel por ritonavir. según la extrapolación de un estudio farmacocinético con ketoconazol en 7 pacientes, se debe considerar una reducción al 50% de la dosis de docetaxel si los pacientes requieren la co-administración de un inhibidor fuerte de CYP3A4, como los antifúngicos azólicos, ritonavir y algunos macrólidos (calitromicina, telitromicina)

Acta No. 09 de 2014

Página 197 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Efectos Adversos: Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con docetaxel, cuando se administra solo, son: Descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio. La gravedad de los efectos adversos de docetaxel puede aumentar cuando docetaxel se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos. Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas): sofocos, reacciones en la piel, picores, opresión en el tórax, dificultad para respirar, fiebre o escalofríos, dolor de espalda, presión sanguínea disminuida.

Entre infusiones de docetaxel puede aparecer lo siguiente y la frecuencia puede variar con las combinaciones de medicamentos que se reciban.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas): Infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas, fiebre; Reacciones alérgicas como las descritas anteriormente, pérdida de apetito (anorexia), insomnio, sensación de entumecimiento, hormigueo o dolor en las articulaciones o músculos, dolor de cabeza, alteración del gusto, inflamación del ojo o lagrimeo excesivo, hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso, respiración entrecortada, secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos, hemorragia nasal, llagas en la boca, molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento, dolor abdominal, indigestión, pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente), enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo), cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse, dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos, cambios o ausencia del periodo menstrual, hinchazón de manos, pies, piernas, cansancio; o síntomas gripales, aumento o pérdida de peso.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): Candidiasis oral, deshidratación, mareos, audición alterada, disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos, fallo cardíaco, esofagitis, sequedad de boca, dificultad o dolor al tragar, hemorragia, elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): Desvanecimientos, reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión, inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal, formación de coágulos sanguíneos.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de inserto versión PI-COL-B-II 16 julio 2013

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

Composición: Cada mL de solución concentrada para infusión contiene 20 mg de docetaxel.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.

Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.

Tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa.

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado, no resecable (estadío III o IV), con buen estado funcional.

Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático andrógeno independiente y coadyuvante y tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos.

Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fu para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células / mm³ (milímetro cúbico)

Precauciones: Deberán tenerse en cuenta las precauciones estándar para reconstituir agentes citotóxicos cuando se prepare y se deseche la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una zona de seguridad y el personal debe llevar guantes y batas protectoras. Si no hay una zona de seguridad disponible, el equipo debe suplementarse con una mascarilla y gafas protectoras. Las preparaciones citotóxicas no deberán ser manipuladas por personas embarazadas. Si el producto entra en contacto con los ojos, puede producirse una irritación severa. En ese caso, deberán lavarse los ojos inmediatamente a fondo con agua. Consulte a un médico si la irritación persiste. Si la solución entrara en contacto con la piel, lave bien la zona afectada con abundante agua.

Advertencias: Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales tales como dexametasona 16 mg. /día, comenzando un día antes de la perfusión, con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.

En cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (p.ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación son 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

Dosificación y Grupo Etario: El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa.

Dosis recomendada:

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (p.ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que

esté contraindicada. Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

Para el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel. Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas para el tratamiento en adyuvancia de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrado 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la dosis recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m². En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m² de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico:

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para un tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m², como agente único.

Cáncer de próstata:

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m^2 . Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

Adenocarcinoma gástrico:

La dosis recomendada es 75 mg/m^2 de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m^2 de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m^2 de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premeditación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad.

Cáncer de cabeza y cuello:

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m^2 de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m^2 de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m^2 de 5-fluorouracilo al día, Administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324):

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m^2 de docetaxel en 1 hora de perfusión intravenosa, seguido de 100 mg/m^2 de cisplatino administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m^2 de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

General: Docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave.

Durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para cáncer de mama:

En pacientes que reciban docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m² para todos los ciclos posteriores. A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 o 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m².

En combinación con cisplatino:

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos.

En combinación con Capecitabina:

En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.

En pacientes que desarrollan toxicidad de grado 2 por segunda vez, o toxicidad en grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a grado 0-1 y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.

En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo:

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm³. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades aparecen.

Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-Fu) son:

Toxicidad ajuste de dosis:

Diarrea grado 3 primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-Fu.

Segundo episodio: Reducir un 20% la dosis de docetaxel.

Diarrea grado 4 primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-Fu.

Segundo episodio: Suspender el tratamiento.

Estomatitis/mucositis grado 3 primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-Fu.

Toxicidad ajuste de dosis:

Segundo episodio: Suspender sólo el 5-Fu, en todos los ciclos

Siguientes tercer episodio: Reducir un 20% la dosis de docetaxel.

Estomatitis/mucositis grado 4 primer episodio: Suspender sólo el 5-Fu, en todos los ciclos siguientes.

Segundo episodio: Reducir un 20% la dosis de docetaxel.

En los estudios pivotaes de CECC no operable y localmente avanzado, en los pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluida neutropenia prolongada, neutropenia febril, o infección), se aconsejó utilizar G-CSF para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo, días 6-15) en los siguientes ciclos.

Poblaciones especiales:

Pacientes con alteración hepática:

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal (LSN), la posología recomendada de docetaxel es de 75mg/m². En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al LSN y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el LSN asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el LSN, no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis y docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT > 1,5 x LSN, asociado con valores de fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN y bilirrubina > 1 x LSN. En estos pacientes no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica (< 18 años):

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Docetaxel no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en ancianos. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75%.

Vía de Administración: Intravenoso

Acta No. 09 de 2014

Página 205 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como la ciclosporina, la terfenadina, el ketoconazol, la eritromicina y la troleandomicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

La unión del docetaxel a proteínas es elevada (> 95%), aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* del docetaxel con medicamentos administrados conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoina, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan a la unión del docetaxel a proteínas. además la dexametasona no afecta a la unión del docetaxel a proteínas. el docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas. la farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia. La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que la prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

Se han descrito casos clínicos consistentes de un aumento de la toxicidad de docetaxel cuando se combina con ritonavir. El mecanismo de esta interacción es la inhibición de CYP3A4, el principal isoenzima implicado en el metabolismo de docetaxel por ritonavir. según la extrapolación de un estudio farmacocinético con ketoconazol en 7 pacientes, se debe considerar una reducción al 50% de la dosis de docetaxel si los pacientes requieren la co-administración de un inhibidor fuerte de CYP3A4, como los antifúngicos azólicos, ritonavir y algunos macrólidos (calritomicina, telitromicina)

Efectos Adversos: Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con docetaxel, cuando se administra solo, son: Descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio. La gravedad de los efectos adversos de docetaxel puede aumentar

cuando docetaxel se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos. Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas): sofocos, reacciones en la piel, picores, opresión en el tórax, dificultad para respirar, fiebre o escalofríos, dolor de espalda, presión sanguínea disminuida.

Entre infusiones de docetaxel puede aparecer lo siguiente y la frecuencia puede variar con las combinaciones de medicamentos que se reciban.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas): Infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas, fiebre: Reacciones alérgicas como las descritas anteriormente, pérdida de apetito (anorexia), insomnio, sensación de entumecimiento, hormigueo o dolor en las articulaciones o músculos, dolor de cabeza, alteración del gusto, inflamación del ojo o lagrimeo excesivo, hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso, respiración entrecortada, secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos, hemorragia nasal, llagas en la boca, molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento, dolor abdominal, indigestión, pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente), enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo), cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse, dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos, cambios o ausencia del periodo menstrual, hinchazón de manos, pies, piernas, cansancio; o síntomas gripales, aumento o pérdida de peso.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): Candidiasis oral, deshidratación, mareos, audición alterada, disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos, fallo cardíaco, esofagitis, sequedad de boca, dificultad o dolor al tragar, hemorragia, elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): Desvanecimientos, reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión, inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal, formación de coágulos sanguíneos.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

3.1.6.5. ANALPER MIGRAÑA

Expediente : 20074453
Radicado : 2014031149
Fecha : 19/03/2014
Interesado : Galeno Química S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada Tableta contiene acetaminofén 350 mg + ácido acetilsalicílico 325 mg + cafeína 65mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico/Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a los AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Precauciones y Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto, no se recomienda el uso en pediatría.

Dosificación y Grupo Etario:

Una tableta cada 4 a 6 horas de acuerdo con la severidad del dolor. Adultos mayores de 18 años

Acta No. 09 de 2014

Página 208 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Para el acetaminofén:

- Evítese el uso concomitante con: Pimozida.
- Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.
- Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.
- Aunque las dosis ocasionales no tiene efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

Para el ácido acetilsalicílico:

- No se administre concomitantemente con otros anti-inflamatorios no esteroideos.
- Evite su uso concomitantemente con anticoagulantes, metrotexate, trombolíticos y antagonistas de la vitamina K.
- El ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto de los inhibidores de la ECA y los diuréticos de ASA.

Para la cafeína:

- La cafeína puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos.
- Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uso concomitante con: Abiraterona, atomoxetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

Efectos Adversos:

- Dermatológicas: Rash cutáneo, prurito.
- Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Acta No. 09 de 2014

Página 209 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.
- Renales: Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.
- Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico, puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.
- Cardiovascular: Arritmias, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia.
- Sistema nervioso central: Agitación, delirio, ansiedad, cefalea, insomnio, irritabilidad.
- Gastrointestinales: Úlcera gástrica, gastritis, esofagitis, hematemesis.
- Oculares: Miosis, aumento de la presión intraocular.
- Renales: Diuresis.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y su Condición de venta es: Con fórmula médica.

3.1.6.6. ESMYA® 5 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20074631
Radicado : 2014032732
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.
Fabricante : Gedeon Richter Plc.

Composición: Cada comprimido contiene 5 mg de acetato de ulipristal.

Indicaciones: Tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

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

Acta No. 09 de 2014

Página 210 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Embarazo y lactancia. Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario

Precauciones y advertencias: El Acetato de Ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuroso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.

Anticoncepción: No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Acetato de Ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Insuficiencia renal: No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de Acetato de Ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de experiencia terapéutica con el Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de Acetato de Ulipristal, provocando una mayor exposición al fármaco. Este hecho no se considera clínicamente relevante en las pacientes con alteración leve de la función hepática, sin embargo, no se recomienda utilizar Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Uso de otros medicamentos: No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, Eritromicina, zumo de pomelo, Verapamilo) o potentes (por ejemplo, Ketoconazol, Ritonavir, Nefazodona, Itraconazol, Telitromicina, Claritromicina) de la CYP3A4 y Acetato de Ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de Acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina, Rifabutina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fosfenitoína, Fenobarbital, Primidona, Hipérico, Efavirenz, Nevirapina, uso prolongado de Ritonavir).

Pacientes asmáticas: No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

Cambios en el endometrio: El Acetato de Ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio. Puede producirse un engrosamiento del endometrio. Si el engrosamiento endometrial persiste después de los 3 meses posteriores al cese del tratamiento y tras el regreso de las menstruaciones, puede ser necesario investigar este hecho empleando la práctica clínica habitual, a fin de excluir afecciones subyacentes. En las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio, estos cambios son reversibles tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Se recomiendan únicamente dos períodos de tratamiento. Ninguno de los dos períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento.

Patrón menstrual: Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con Acetato de Ulipristal habitualmente produce una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad dentro de un plazo de 4 semanas posterior al final del tratamiento.

Fertilidad: Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Acetato de Ulipristal desarrollan anovulación, sin embargo, no se ha estudiado el nivel de fertilidad en mujeres que tomen varias dosis de Acetato de Ulipristal.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento consta de un comprimido de 5 mg que se debe tomar por vía oral una vez al día durante un período de hasta 3 meses.

Este tratamiento de 3 meses de duración se puede repetir una vez. La repetición del tratamiento debe iniciarse, como pronto, durante la segunda menstruación siguiente a la finalización del primer período de tratamiento.

Los tratamientos deben iniciarse siempre durante la primera semana de menstruación.

Debido a la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, la duración del tratamiento no debe ser superior a dos períodos de tratamiento de 3 meses cada uno. Si una paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomar Acetato de Ulipristal lo antes posible. Si se ha saltado la dosis durante más de 12 horas, la paciente no debe tomar la dosis faltante, sino, simplemente, debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten al Acetato de Ulipristal:

-Anticonceptivos hormonales:

El Acetato de Ulipristal tiene una estructura tipo esteroide y actúa como modulador selectivo del receptor de la progesterona, ejerciendo efectos predominantemente inhibidores sobre dicho receptor. Por eso, probablemente los anticonceptivos hormonales y los progestágenos reduzcan la eficacia del Acetato de Ulipristal, por acción competitiva sobre el receptor de la progesterona. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos.

- Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:

Tras la administración de Propionato de Eritromicina (500 mg dos veces al día durante 9 días), que es un inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{MAX}) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal se multiplicaron por 1,2 y por 2,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del Acetato de Ulipristal se multiplicó por 1,5, mientras que la C_{MAX} del metabolito activo se redujo (x 0,52).

Tras la administración de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 7 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{MAX}) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal se multiplicaron por 2 y por 5,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del acetato de ulipristal se multiplicó por 2,4, mientras que la C_{MAX} del metabolito activo se redujo (x 0,53).

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis para la administración de Acetato de Ulipristal a pacientes que reciben, a la vez, tratamiento a base de inhibidores ligeros de la CYP3A4. No se recomienda coadministrar inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 y Acetato de Ulipristal.

- Inductores de la isoenzima CYP3A4:

Tras la administración de Rifampicina (300 mg dos veces al día durante 9 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{MAX}) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal y de su metabolito activo se redujeron notablemente (en un 90% o más), y la semivida del Acetato de Ulipristal se redujo 2,2 veces, lo que se corresponde con una reducción aproximada equivalente a una división por 10 de la exposición al Acetato de Ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de Acetato de Ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina, Rifabutina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fosfenitoína, Fenobarbital, Primidona, Hipérico, Efavirenz, Nevirapina, uso prolongado de Ritonavir).

Posibilidad de que el acetato de ulipristal afecte a otros medicamentos:

- Anticonceptivos hormonales:

El Acetato de Ulipristal puede interferir con la acción de los anticonceptivos hormonales (que contengan sólo progestágenos, dispositivos liberadores de progestágenos o anticonceptivos orales combinados) y de los progestágenos administrados por otros motivos. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos. Durante los 12 días siguientes al cese del tratamiento con Acetato de Ulipristal, no deben tomarse medicamentos que contengan progestágenos.

- Sustratos de la glicoproteína P (GP-p):

De la información obtenida de estudios *in vitro* se desprende que el Acetato de Ulipristal puede ser un inhibidor de la GP-p a concentraciones clínicamente relevantes en la pared gastrointestinal durante la absorción del fármaco. No se ha estudiado la administración simultánea de Acetato de Ulipristal y sustrato de la GP-p, de ahí que no pueda excluirse una interacción.

Se recomienda que en la coadministración de Acetato de Ulipristal y sustratos de la GP-p (por ejemplo, Dabigatrán etexilato, Digoxina, Fexofenadina) se deje pasar un tiempo mínimo de 1,5 horas.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha evaluado la seguridad del Acetato de Ulipristal en 602 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de Acetato de Ulipristal en estudios de fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (80,8%), que se considera una consecuencia deseable para las pacientes. La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (93,6%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (99,5%) y remitieron espontáneamente.

Tabla de reacciones adversas:

En base a los datos agrupados de tres estudios de fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	REACCIONES ADVERSAS		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales
Trastornos del sistema nervioso Trastornos del oído y del laberinto		Cefalea* Vértigo	Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal náuseas	Hemorragias nasales Dispepsia sequedad de boca Flatulencia estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Acné Hiperhidrosis Dolor musculoesquelético	Alopecia** Piel seca Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorea Engrosamiento endometrio*	Hemorragias uterinas* del Sofocos* Dolor pélvico Quistes ováricos* Sensibilidad/dolor mamario	Incontinencia urinaria Metrorragia Ruptura de quistes ováricos Exudado genital Inflamación de las mamas Malestar mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Exploraciones complementarias		Edema Cansancio Aumento de los niveles de colesterol en sangre	Astenia Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre Aumento de peso

* ver sección "descripción de reacciones adversas seleccionadas"

** el término textual "pérdida ligera de pelo" fue adscrito al término "alopecia"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

- Engrosamiento del endometrio:

En el 10-15% de las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o IRM al final del tratamiento); dicho engrosamiento desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de histerectomía o de biopsia endometrial para su estudio histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado Acetato de Ulipristal.

- Sofocos:

El 9,8% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con Leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con Acetato de Ulipristal y del 0% con el placebo. En el estudio clínico abierto de fase III, el porcentaje de sofocos con el Acetato de Ulipristal fue del 4,3%.

- Cefalea:

El 6,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

- Quistes ováricos:

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,2% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

- Hemorragias uterinas:

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con Acetato de Ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con Acetato de Ulipristal.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusion en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el principio activo, acetato de ulipristal, se encuentra protegido bajo el Decreto 2085 de 2002 hasta el año 2018 a favor del Laboratoire HRA-Pharma, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegar autorización por parte de éste laboratorio para la comercialización del producto en las condiciones solicitadas.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. MUCOBRON® JARABE

Expediente : 19974180
Radicado : 2013061934
Fecha : 2013/06/07
Interesado : Nobel Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene bromhexina clorhidrato 0,080 g

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones: Mucolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera gástrica.

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:

1. La posología propuesta por el interesado "Adultos: 2 cucharaditas de 5 mL tres veces al día. Niños: 1 cucharadita de 5 mL tres veces al día.", considerando los conceptos emitidos en Acta 38 de 2009 numeral 2.5.5., Acta 58 de 2009 numeral 2.1.9.5. y Acta 48 de 2011 numeral 3.1.9.4., en donde se conceptúa sobre el esquema de dosificación en términos de horas, se hace claridad sobre la dosificación en niños teniendo en cuenta el rango de edad y sobre la eliminación del término "cucharadita".
2. Si la siguiente frase incluida en los empaques es adecuada para la indicación aprobada que es Mucolítico, la frase es: "Disuelve y Resuelve la congestión bronquial".

Acta No. 09 de 2014

Página 218 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar la dosificación para los productos que contengan la siguiente composición: Cada 100 mL contiene bromhexina clorhidrato 0,080 g, suspensión oral, de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 58 de 2009, numeral 3.1.9.5., quedando así:

Dosificación: Cada 8 horas para:

Lactantes: 1.25 mL

Niños de 1 a 5 años: 2.5 mL

Niños de 6 a 12 años: 5 mL

Mayores de 12 años: 10 mL

Adicionalmente, la Sala no encuentra pertinente el uso de la frase: "Disuelve y resuelve la congestión bronquial" en los empaques para el producto de la referencia.

3.1.9.2. SALICILATO DE METILO 12 % + MENTOL 1%

Expediente : 20048133

Radicado : 2013107080

Fecha : 2013/09/20

Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A. "Retycol S.A."

Composición: Salicilato de Metilo 12 % + Mentol 1%

Forma farmacéutica: Solución en aerosol.

Indicaciones: Contraindicante y rubefaciente de uso externo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. No aplicar en las mucosas. No aplicar sobre heridas abiertas. Si tiene tendencias alérgicas con el ASA o el salicilato consulte a su médico antes de usarlo. Consulte a un profesional de salud antes de usar este producto durante el embarazo y la 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 la posología del producto de referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia,

Acta No. 09 de 2014

Página 219 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la cual corresponde a "Aplicación tres o cuatro veces al día o según dolor. Aplíquela abundantemente en los músculos y las articulaciones, realice suaves masajes".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la dosificación para el producto de la referencia debe quedar, así:

"Aplicación tres o cuatro veces al día. Aplíquela abundantemente en los músculos y las articulaciones, realice suaves masajes. Debe suprimir según dolor."

Adicionalmente, la Sala informa que las Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia son:

Indicaciones: Contraindicante y rubefaciente de uso externo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. No aplicar en las mucosas. No aplicar sobre heridas abiertas.

Precauciones y Advertencias: Si tiene tendencias alérgicas con el ASA o el salicilato consulte a su médico antes de usarlo. Consulte a un profesional de salud antes de usar este producto durante el embarazo y la lactancia.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. BETOPROLOL[®] 50 mg TABLETAS

Expediente : 50707
Radicado : 2014022452
Fecha : 28/02/2014
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
Fabricante : Astrazeneca Pharmaceutical Co Ltda.

Composición: Cada tableta contiene metoprolol tartrato 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, Antiarritmico, Antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que en el estudio, los datos del producto comparador provienen de la literatura, no es aceptable hablar de similitud en el comportamiento farmacocinético.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que para éste caso en específico se puede optar a bioexención, para lo anterior se deben presentar perfiles de disolución a los 3 pHs recomendados (1,2, 4,5 y 6,8), especificando datos relevantes como tamaño de lote y validación de la metodología analítica.

3.2.2. DESVENLAFAXINA 50 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20073636
Radicado : 2014022759
Fecha : 28/02/2014
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene desvenlafaxina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación del producto. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con IMAO. Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

También está contraindicado administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a aquellos en los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos “*in vivo*” dado que no se demostró que el producto de la referencia aplicara para optar por la bioexención.

Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que se deben especificar datos relevantes como tamaño de lote y validación de la metodología analítica.

3.2.3. LEVETIRACETAM TABLETAS 500 mg LEVETIRACETAM TABLETAS 1000 mg

Expediente : 20073640
Radicado : 2014022796
Fecha : 28/02/2014
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene levetiracetam 500 mg
Cada tableta contiene levetiracetam 1000 mg

Acta No. 09 de 2014

Página 222 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tabletas 500 mg: Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes.

Tabletas 1000 mg: Monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria de pacientes epilépticos adultos y niños desde los cuatro años de edad. Tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia micoclónica juvenil. Tratamiento de crisis tónico-clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Ajustar las dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios Farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia de la eficacia del sistema de entrega.

3.2.4. CAPECITABINA 150 mg CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20074690
Radicado : 2014033011
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Laboratorios Normon S.A.

Composición:

Acta No. 09 de 2014

Página 223 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Cada tableta contiene 150 mg de capecitabina
- Cada tableta contiene 500 mg de capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Cáncer de mama: la biterapia con Capecitabina y docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. La Capecitabina está indicada, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal: La Capecitabina está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. La Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico: La Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Historia de reacciones severas e inesperadas a terapia con fluoropirimidina. Hipersensibilidad a Capecitabina o a cualquiera de los excipientes o fluorouracilo. En pacientes con deficiencia conocida de dihiropirimidina deshidrogenasa (DPD). Durante el embarazo y la lactancia. En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia severas. En pacientes con daño hepático severo. En pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina por debajo de 30mL/min). Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados tales como brivudina. Si existen contraindicaciones a alguno de los agentes en el régimen combinado, no se debe usar dicho agente.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluación de los 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 considera que el interesado debe aclarar si el producto del estudio es fabricado en la misma planta y condiciones del que se pretende comercializar en Colombia y allegar la validación del método analítico empleado en el estudio.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 500 mg

**3.2.5. LAMOSYN OD 25 mg
LAMOSYN OD 50 mg
LAMOSYN OD 100 mg**

Expediente : 20065790
Radicado : 14020842 / 2014025220/2013093203
Fecha : 05/03/2014
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 25 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 100 mg de lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

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. Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto 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. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.9., en el sentido de adjuntar los resultados del estudio de Biodisponibilidad “*in vivo*” para la concentración de 100 mg de lamotrigina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia de la eficacia del sistema de entrega.

Acta No. 09 de 2014

Página 225 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.2.6. FENITOINA SÓDICA

Expediente : 20069400
Radicado : 14023188 / 201430332/2013131464
Fecha : 11/03/2014
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de fenitoina sódica

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Epilepsia: Crisis del gran mal. Epilepsia del lóbulo temporal.
- Otros estados que cursen con convulsiones.

Contraindicaciones: Alergia a fenitoína o alergia a hidantoínas. Porfiria: Su metabolización hepática puede potenciar la síntesis de determinadas enzimas como la ALA sintetasa, que puede dar lugar a un aumento de porfirinas, lo que provoca la exacerbación de la enfermedad. Bloqueo cardiaco de segundo grado y bloqueo cardiaco de tercer grado, bradicardia sinusal. Embarazo. Lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.2.2., en el sentido de adjuntar los perfiles de disolución comparativos adicionales a los estudios “*in vivo*” para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- En la documentación allegada no se especifica el pH al cual se realizaron las pruebas, lo que no permite identificar si cumple con los criterios de aceptación: 3 pHs (1,2, 4,5 y 6,8) y tampoco hay evidencia de la prueba de solubilidad del principio activo en un volumen de 250 mL.

- **No se allega validación de la metodología analítica empleada en el ensayo in vitro.**
- **Luego de revisadas las fórmulas cuali-cuantitativas del comparador y del producto de referencia, se encontraron diferencias en algunos excipientes críticos de acuerdo con sus propiedades: La croscarmelosa sódica en la formulación test acelera la disolución del principio activo, y el manitol tiene potencial de afectar el proceso farmacocinético.**
- **Dado que la fenitoína sódica es un principio activo con una ventana terapéutica estrecha y que pertenece a la clase biofarmacéutica II, un estudio *in vivo* comparado contra la literatura es insuficiente para determinar que el comportamiento farmacocinético de un producto es adecuado.**

3.2.7. DICORATE®

Expediente : 20066845
Radicado : 14020213 / 2014024631/2013104376
Fecha : 04/03/2014
Interesado : Química Fina S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 500 mg de divalproex.
Cada tableta de liberación retardada contiene 250 mg de divalproex.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada.

Indicaciones: Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Contraindicaciones: El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa el divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher el divalproato sódico está contraindicado en pacientes con

hipersensibilidad conocida al fármaco. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 47 del 2013, numeral 3.2.2., en el sentido de adjuntar los perfiles de disolución comparativos 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. 47 de 2013, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para la concentración de 250 mg, para el producto de la referencia.

3.2.8. LIBERTRIM®

Expediente : 20065300
Radicado : 14028788 / 2014033798/2013088376
Fecha : 25/03/2014
Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 300 mg de maleato de trimebutina.

Forma farmacéutica: Comprimidos de liberación prolongada

Indicaciones: Síndrome de intestino irritable, trastornos digestivos funcionales, meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes.

Precauciones: Se recomienda cuidado en pacientes hipertensos por el riesgo de hipotensión arterial. No hay evidencia de riesgo mutagénico, ni teratogénico, ni carcinogénico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.5., en el sentido de adjuntar la documentación pertinente de acuerdo a lo requerido.

Acta No. 09 de 2014

Página 228 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de referencia por cuanto no permiten demostrar la eficacia del sistema de entrega.

3.2.9. NEUPRO® 8 mg/24 h PARCHE TRANSDERMICO

Expediente : 20019918
Radicado : 2013006947
Fecha : 2014/03/03
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada parche libera 8mg de rotigotina en 24 horas.

Forma farmacéutica: Parche

Indicaciones: Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de parkinson idiopática como monoterapia (es decir. Sin l-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones “on-off”)

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

Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnetica o cardioversion

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 estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción comparando la anterior formulación con la formulación propuesta, allegada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como soporte del cambio de formulación para el producto de la referencia.

3.2.10. NEUPRO® 4 mg /24 h

Expediente : 20019920
Radicado : 2013005279
Fecha : 2014/02/27
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada Parche transdérmico de 20 cm² contiene rotigotina 9 mg

Forma farmacéutica: Sistemas de liberación

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de parkinson idiopática como monoterapia (es decir. Sin l-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones “on-off”)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo. La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se somete a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Hipotensión postural u ortostática, síncope. Se recomienda vigilar la tensión arterial especialmente al inicio del tratamiento, el tratamiento con Neupro se ha asociado con somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño, en particular en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inicio repentino de sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico deberá reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En este caso, se podría plantear disminuir la dosis o terminar el tratamiento. En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de con Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito aumento de la libido e hipersexualidad. Se recomienda la disminución gradual del tratamiento. Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. No se deben administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina. Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión. No debe aplicarse calor

Acta No. 09 de 2014

Página 230 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

externo en la zona del parche. En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retro peritoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, la resolución no siempre es completa. Si bien estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolina de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan. Pueden presentarse reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación, habitualmente leves y moderadas. Se recomienda rotar el lugar de la aplicación cada día. Se aconseja precaución al tratar pacientes con insuficiencia hepática severa. En caso de empeoramiento agudo de la insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis. Durante el empeoramiento agudo de la función renal también se puede producir una acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina. La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente mayor cuando se administra en combinación con la l-dopa, lo cual debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe rotigotina.

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 estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción comparando la anterior formulación con la formulación propuesta, allegada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como soporte del cambio de formulación para el producto de la referencia.

3.2.11. EFAVIRENZ 600 mg TABLETAS

Expediente : 20063470
Radicado : 2013068282
Fecha : 2014/03/28
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene 600 mg de efavirenz

Acta No. 09 de 2014

Página 231 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento Combinado Antiviral de Adultos, Adolescentes y Niños Infectados con El VIH-1.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. No deberá ser administrado concomitantemente con Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Midazolam o Triazolam, porque la competencia por la cyp3a4 del Efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes, para la vida. (Ej. Arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) no debe ser utilizado como un agente para tratar el VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antirretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para ser usados en combinación con Efavirenz deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando Efavirenz es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan Efavirenz. Precauciones y advertencias: Efavirenz 600 mg debe ser tomado con otros medicamentos que actúan contra el virus de VIH. Si el tratamiento con Efavirenz 600 mg es iniciado porque su tratamiento actual no ha impedido la multiplicación del virus, otro medicamento que usted no ha tomado anteriormente debe ser iniciado al mismo tiempo. Usted puede seguir transmitiendo el VIH cuando esté tomando este medicamento, por lo que es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas, ya sea por contacto sexual o transferencia de sangre. Este medicamento no constituye una cura para la infección de VIH, y usted podrá seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad de VIH. - si tiene un historial de enfermedad mental, incluyendo depresión o adicción a sustancias tóxicas o alcohol. - si tiene un historial de convulsiones (crisis o ataques epilépticos) - si usted tiene un historial de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis crónica activa. - signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse o sueños anormales. - cualquier signo de rash cutáneo. - cualquier signo de inflamación o infección. - cambios en la grasa corporal. - problemas con los huesos embarazo, lactancia y fertilidad. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con Efavirenz 600 mg y durante las 12 semanas siguientes. Usted no debe amamantar a su bebé si está tomando Efavirenz 600 mg.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

Acta No. 09 de 2014

Página 232 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios farmacocinéticos allegados con la respuesta del Auto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2014, numeral 3.12.5., el producto de la referencia no requiere presentar estudios farmacocinéticos ante ésta Sala.

3.2.12. DICLOFENACO SÓDICO

Expediente : 20061397
Radicado : 2014025027/2013043737
Fecha : 06/03/2014
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Diclofenaco sódico 100 mg / cápsula de liberación prolongada.

Forma Farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio no Esteroideo

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 antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Comisión Revisora conceptuar acerca de los perfiles de disolución comparativos allegados mediante radicado No. 2014025027 de 06/03/2014 en respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.16., en la cual se informó al interesado que el concepto del Acta No. 11 de 2013, numeral 3.10.8, no era aplicable al producto de la referencia y dado que es un producto nuevo, debía presentar estudios que demostraran la eficacia del sistema de entrega del producto. Por lo tanto, se espera pronta respuesta de la Sala con el fin de proseguir con el trámite de Registro Sanitario Nuevo solicitado mediante escrito No. 2013043737 radicado de fecha 25/04/2013

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. DUOPLANT GEL

Expediente : 39527
Radicado : 2014024406
Fecha : 05/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de gel tópico contiene 27 g de ácido salicílico.

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Indicaciones: Queratolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. No aplicar sobre las mucosas, lunares, verrugas con vellosidades, área genital o en la cara.

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

- Ampliación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de advertencias y precauciones
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS 01
- Aprobación de inserto versión GDS 01

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de verrugas comunes y plantares, callos y callosidades.

Nuevas Contraindicaciones: No utilice en heridas abiertas, piel irritada o enrojecida ni en ningún área que esté infectada.

Acta No. 09 de 2014

Página 234 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No utilice en lunares, marcas de nacimiento, verrugas genitales, verrugas en el rostro ni en las membranas mucosas, verrugas con vellos que crecen en ellas, bordes de color rojo, ni de color inusual.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico en pacientes con una sensibilidad ni una alergia conocidas a cualquiera de los ingredientes.

El gel de ácido salicílico puede provocar irritación ocular. Evite el contacto con los ojos y con otras membranas mucosas. En caso de contacto accidental con los ojos o con otras membranas mucosas, enjuague con agua durante 15 minutos.

Evite la exposición a la piel saludable (consulte reacciones adversas). El gel de ácido salicílico puede provocar irritación en la piel. Si se desarrolla una irritación excesiva en la piel, debe interrumpirse el tratamiento.

Considere tratamientos alternativos si las verrugas cubren un área extensa del cuerpo (más de 5 cm²), debido al posible riesgo de toxicidad salicílica.

No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico en pacientes con diabetes, problemas circulatorios ni neuropatía periférica, excepto bajo la supervisión de un médico.

Los salicilatos orales se han asociado con el síndrome de Reye y, por ende, existe un riesgo teórico con los salicilatos tópicos. Por lo tanto, no se aconseja el uso en niños ni adolescentes durante la varicela, la influenza u otras infecciones virales ni inmediatamente después de estas.

Debe aconsejarse a los pacientes que no inhalen el vapor.

Se ha informado que los salicilatos se excretan a través de la leche materna

Nueva dosificación:

Método de administración: Para uso tópico solamente.

Adultos y niños mayores de 2 años.

El gel de ácido salicílico debe aplicarse únicamente en las áreas afectadas.

Acta No. 09 de 2014

Página 235 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debe utilizarse en niños bajo la supervisión de un adulto.

El gel de ácido salicílico debe aplicarse a la verruga común o plantar, al callo o a la callosidad una vez al día, preferentemente a la hora de acostarse. Procedimiento para la aplicación:

1. La verruga, el callo o la callosidad deben sumergirse en agua caliente durante 5 minutos y secarse bien con una toalla limpia.
2. La superficie de la verruga, del callo o de la callosidad deben frotarse con una lima de uñas, una piedra pómez, una lima de esmeril o un paño áspero con cuidado, a fin de no provocar sangrado.
3. Debe aplicarse una capa poco espesa de gel de ácido salicílico directamente a la verruga, al callo o a la callosidad. Debe tenerse cuidado para evitar el contacto con la piel saludable circundante.
4. Debe dejarse que el gel se seque bien. La verruga, el callo o la callosidad deben cubrirse con un apósito (vendaje) si son grandes o si se encuentran en el pie, a fin de ayudar con la penetración de los ingredientes.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que se produzca cualquiera de los siguientes acontecimientos:

- Los callos y las callosidades hayan sido tratados durante 2 semanas.
- Las verrugas hayan sido tratadas durante 12 semanas.
- La verruga, el callo o la callosidad hayan desaparecido por completo y se hayan restablecido los bordes normales de la piel.

Para las verrugas, debe producirse una mejora visible desde el punto de vista clínico en el término de 1 a 2 semanas, pero puede esperarse el efecto máximo después de 4 a 8 semanas.

Considere tratamientos alternativos si las verrugas cubren un área extensa del cuerpo (más de 5 cm²).

Debe aconsejarse a los pacientes que consulten a un farmacéutico o a un médico si se desarrolla irritación en la piel o si no hay una mejora en el término de 2 semanas.

Debido a la naturaleza inflamable del gel de ácido salicílico, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de las llamas durante la aplicación e inmediatamente después del uso. Lactantes

No se recomienda el tratamiento de lactantes menores de 2 años.

Personas de edad avanzada: No se requiere un ajuste de posología puesto que no se espera una exposición sistémica clínicamente significativa.

Disfunción renal: No se requiere un ajuste de posología puesto que no se espera una exposición sistémica clínicamente significativa.

Disfunción hepática: No se requiere un ajuste de posología puesto que no se espera una exposición sistémica clínicamente significativa.

Nuevas interacciones:

El gel de ácido salicílico tópico puede aumentar la absorción de otros medicamentos aplicados en forma tópica. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de gel de ácido salicílico y otros medicamentos tópicos en el área tratada. Dado que la exposición sistémica del gel de ácido salicílico aplicado en forma tópica es baja, no se prevé la interacción con medicamentos administrados en forma sistémica.

Embarazo y lactancia:

- Embarazo:

No se ha determinado la seguridad del ácido salicílico durante el embarazo humano. Los estudios realizados en animales que recibieron ácido salicílico por vía oral demostraron una embriotoxicidad a dosis altas.

No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico durante el embarazo.

- Lactancia:

Los salicilatos se excretan en la leche humana. No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico durante la lactancia.

Si se utiliza o administra durante la lactancia, debe tenerse cuidado de evitar el contacto con el área de los senos, a fin de evitar la ingesta accidental por parte del lactante.

Capacidad de realizar tareas que requieran destrezas de razonamiento, motoras o cognitivas:

Acta No. 09 de 2014

Página 237 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se prevé que haya ningún efecto en función del perfil de reacciones adversas.

Nuevas Reacciones adversas:

Se usa la siguiente norma para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa y está basada en los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10,000$

Desconocidas*: (No se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Datos posteriores a la comercialización:

Los datos posteriores a la comercialización pueden incluir eventos reportados de productos que incluyen ácido láctico además del ácido salicílico.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: Hipersensibilidad en el lugar de la aplicación, lo que incluye inflamación

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rara: Reacción en el lugar de la aplicación (lo que incluye dolor, irritación, sensación de ardor, eritema y prurito)

Decoloración en el lugar de la aplicación/decoloración de la piel

La exposición a una piel saludable puede provocar ampollas y exfoliación de la piel en el lugar de la aplicación.

Sobredosis: Signos y Síntomas:

En el caso de ingestión accidental por vía oral, pueden ocurrir síntomas de toxicidad salicílica.

El riesgo de desarrollar síntomas de intoxicación por salicilato o salicilismo aumenta si se utiliza gel de ácido salicílico tópico en forma excesiva o si se utiliza durante períodos prolongados. Por lo tanto, la duración del uso y el cumplimiento de frecuencia recomendado son muy importantes.

Tratamiento:

El manejo debe ser el que esté clínicamente indicado o el que recomiende el centro nacional de intoxicaciones, cuando haya uno disponible. No existe un tratamiento específico para la ingestión accidental por vía oral de gel de ácido salicílico. Si se produce una ingestión accidental por vía oral, el paciente debe recibir tratamiento en función de los lineamientos locales junto con el monitoreo apropiado, según sea necesario.

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

- **Ampliación de Indicaciones**
- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones**
- **Nuevas Interacciones**
- **Nuevas Reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión GDS 01**
- **Inserto versión GDS 01**

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de verrugas comunes y plantares, callos y callosidades.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. No utilice en heridas abiertas, piel irritada o enrojecida ni en ningún área que esté infectada. No utilice en lunares, marcas de nacimiento, verrugas genitales, verrugas en el rostro ni en las membranas mucosas, verrugas con vellos que crecen en ellas, bordes de color rojo, ni de color inusual.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico en pacientes con una sensibilidad ni una alergia conocidas a cualquiera de los ingredientes.

El gel de ácido salicílico puede provocar irritación ocular. Evite el contacto con los ojos y con otras membranas mucosas. En caso de contacto accidental con los ojos o con otras membranas mucosas, enjuague con agua durante 15 minutos.

Evite la exposición a la piel saludable (consulte reacciones adversas). El gel de ácido salicílico puede provocar irritación en la piel. Si se desarrolla una irritación excesiva en la piel, debe interrumpirse el tratamiento.

Considere tratamientos alternativos si las verrugas cubren un área extensa del cuerpo (más de 5 cm²), debido al posible riesgo de toxicidad salicílica.

No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico en pacientes con diabetes, problemas circulatorios ni neuropatía periférica, excepto bajo la supervisión de un médico.

Los salicilatos orales se han asociado con el síndrome de Reye y, por ende, existe un riesgo teórico con los salicilatos tópicos. Por lo tanto, no se aconseja el uso en niños ni adolescentes durante la varicela, la influenza u otras infecciones virales ni inmediatamente después de estas.

Debe aconsejarse a los pacientes que no inhalen el vapor.

Se ha informado que los salicilatos se excretan a través de la leche materna.

Nueva dosificación:

Método de administración: Para uso tópico solamente.

Adultos y niños mayores de 2 años.

El gel de ácido salicílico debe aplicarse únicamente en las áreas afectadas.

Debe utilizarse en niños bajo la supervisión de un adulto.

El gel de ácido salicílico debe aplicarse a la verruga común o plantar, al callo o a la callosidad una vez al día, preferentemente a la hora de acostarse. Procedimiento para la aplicación:

1. La verruga, el callo o la callosidad deben sumergirse en agua caliente durante 5 minutos y secarse bien con una toalla limpia.

2. La superficie de la verruga, del callo o de la callosidad deben frotarse con una lima de uñas, una piedra pómez, una lima de esmeril o un paño áspero con cuidado, a fin de no provocar sangrado.

3. Debe aplicarse una capa poco espesa de gel de ácido salicílico directamente a la verruga, al callo o a la callosidad. Debe tenerse cuidado para evitar el contacto con la piel saludable circundante.

4. Debe dejarse que el gel se seque bien. La verruga, el callo o la callosidad deben cubrirse con un apósito (vendaje) si son grandes o si se encuentran en el pie, a fin de ayudar con la penetración de los ingredientes.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que se produzca cualquiera de los siguientes acontecimientos:

- Los callos y las callosidades hayan sido tratados durante 2 semanas.
- Las verrugas hayan sido tratadas durante 12 semanas.
- La verruga, el callo o la callosidad hayan desaparecido por completo y se hayan restablecido los bordes normales de la piel.

Para las verrugas, debe producirse una mejora visible desde el punto de vista clínico en el término de 1 a 2 semanas, pero puede esperarse el efecto máximo después de 4 a 8 semanas.

Considere tratamientos alternativos si las verrugas cubren un área extensa del cuerpo (más de 5 cm²).

Debe aconsejarse a los pacientes que consulten a un farmacéutico o a un médico si se desarrolla irritación en la piel o si no hay una mejora en el término de 2 semanas.

Debido a la naturaleza inflamable del gel de ácido salicílico, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de las llamas durante la aplicación e inmediatamente después del uso. Lactantes

No se recomienda el tratamiento de lactantes menores de 2 años.

Personas de edad avanzada: No se requiere un ajuste de posología puesto que no se espera una exposición sistémica clínicamente significativa.

Disfunción renal: No se requiere un ajuste de posología puesto que no se espera una exposición sistémica clínicamente significativa.

Disfunción hepática: No se requiere un ajuste de posología puesto que no se espera una exposición sistémica clínicamente significativa.

Nuevas interacciones:

El gel de ácido salicílico tópico puede aumentar la absorción de otros medicamentos aplicados en forma tópica. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de gel de ácido salicílico y otros medicamentos tópicos en el área tratada. Dado que la exposición sistémica del gel de ácido salicílico aplicado en forma tópica es baja, no se prevé la interacción con medicamentos administrados en forma sistémica.

Embarazo y lactancia:

- Embarazo:

No se ha determinado la seguridad del ácido salicílico durante el embarazo humano. Los estudios realizados en animales que recibieron ácido salicílico por vía oral demostraron una embriotoxicidad a dosis altas.

No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico durante el embarazo.

- Lactancia:

Los salicilatos se excretan en la leche humana. No se recomienda el uso de gel de ácido salicílico durante la lactancia.

Si se utiliza o administra durante la lactancia, debe tenerse cuidado de evitar el contacto con el área de los senos, a fin de evitar la ingesta accidental por parte del lactante.

Capacidad de realizar tareas que requieran destrezas de razonamiento, motoras o cognitivas:

No se prevé que haya ningún efecto en función del perfil de reacciones adversas.

Nuevas Reacciones adversas:

Se usa la siguiente norma para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa y está basada en los lineamientos del Consejo de Organizaciones

Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10,000$

Desconocidas*: (No se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Datos posteriores a la comercialización:

Los datos posteriores a la comercialización pueden incluir eventos reportados de productos que incluyen ácido láctico además del ácido salicílico.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: Hipersensibilidad en el lugar de la aplicación, lo que incluye inflamación

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rara: Reacción en el lugar de la aplicación (lo que incluye dolor, irritación, sensación de ardor, eritema y prurito)

Decoloración en el lugar de la aplicación/decoloración de la piel

La exposición a una piel saludable puede provocar ampollas y exfoliación de la piel en el lugar de la aplicación.

Sobredosis: Signos y Síntomas:

En el caso de ingestión accidental por vía oral, pueden ocurrir síntomas de toxicidad salicílica.

El riesgo de desarrollar síntomas de intoxicación por salicilato o salicilismo aumenta si se utiliza gel de ácido salicílico tópico en forma excesiva o si se utiliza durante períodos prolongados. Por lo tanto, la duración del uso y el cumplimiento de frecuencia recomendado son muy importantes.

Tratamiento:

El manejo debe ser el que esté clínicamente indicado o el que recomiende el centro nacional de intoxicaciones, cuando haya uno disponible. No existe un tratamiento específico para la ingestión accidental por vía oral de gel de ácido salicílico. Si se produce una ingestión accidental por vía oral, el paciente debe recibir tratamiento en función de los lineamientos locales junto con el monitoreo apropiado, según sea necesario.

3.3.2. LIBERTRIM® SDP

Expediente : 20008488
Radicado : 2014020662
Fecha : 25/02/2014
Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene trimebutina 2 g y simeticona 2 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia. Evítese su uso en lactantes.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de la Posología
- Modificación del Grupo etario

Nuevas Indicaciones: Antiespasmódico y Antiflatulento

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo.

Nueva posología: Dosis en mililitros según peso corporal. Se propone el siguiente esquema posológico, basado en una dosis ponderal de trimebutina: 12 mg x Kg x día dividido en tres tomas.

Peso	Equivalente en mL
3.0 kg	0.6 mL cada 8 horas
3.5 kg	0.7 mL cada 8 horas
4.0 kg	0.8 mL cada 8 horas
4.5 kg	0.9 mL cada 8 horas
5.0 kg	1.0 mL cada 8 horas
5.5 kg	1.1 mL cada 8 horas
6.0 kg	1.2 mL cada 8 horas
6.5 kg	1.3 mL cada 8 horas
7.0 kg	1.4 mL cada 8 horas
7.5 kg	1.5 mL cada 8 horas
8.0 kg	1.6 mL cada 8 horas
8.5 kg	1.7 mL cada 8 horas
9.0 kg	1.8 mL cada 8 horas
9.5 kg	1.9 mL cada 8 horas
10.0 kg	2.0 mL cada 8 horas
10.5 kg	2.1 mL cada 8 horas
11.0 kg	2.2 mL cada 8 horas
11.5 kg	2.3 mL cada 8 horas
12.0 kg	2.4 mL cada 8 horas
12.5 kg	2.5 mL cada 8 horas
13.0 kg	2.6 mL cada 8 horas
13.5 kg	2.7 mL cada 8 horas
14.0 kg	2.8 mL cada 8 horas
14.5 kg	2.9 mL cada 8 horas
15.0 kg	3.0 mL cada 8 horas
15.5 kg	3.1 mL cada 8 horas
16.0 kg	3.2 mL cada 8 horas

Nuevo grupo etario: Lactantes desde los 3 meses de edad y niños

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas indicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones: Antiespasmódico y Antiflatulento.

Sin embargo, la Sala recomienda negar la modificación de Contraindicaciones y Posología para el producto de la referencia, e informa que el grupo etario para el

producto debe quedar así: “Mayores de 4 años” lo anterior de acuerdo con los estudios clínicos presentados.

3.3.3. LOCERYL® LACA PARA UÑAS AL 5%

Expediente : 46147
Radicado : 2014021575
Fecha : 27/02/2014
Interesado : Galdermar de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución tópica contiene clorhidrato de amorolfina equivalente amorolfina base 5 g

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Antimicótico de uso tópico para el tratamiento de la tiña de los pies.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la amorolfina. Niños menores de doce (12) años embarazo y lactancia. Durante el tratamiento no deben usarse esmaltes cosméticos.

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

- Modificación de Indicaciones
- Aprobación de Inserto Loc-02-2014
- Modificación de la Dosificación

Nuevas Indicaciones: Antimicótico de uso tópico para el tratamiento de la onicomicosis. Puede ser utilizado en las uñas de las manos y en las uñas de los pies.

Nueva dosificación: Adicionar en el empaque la cantidad de aplicaciones, así: 75 aplicaciones, 1 vez por semana, tratamiento para 6 meses.

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

- **Modificación de Indicaciones**

Acta No. 09 de 2014

Página 246 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Modificación de la Dosificación**
- **Inserto Loc-02-2014**

Nuevas Indicaciones: Antimicótico de uso tópico para el tratamiento de la onicomiasis. Puede ser utilizado en las uñas de las manos y en las uñas de los pies.

Nueva dosificación: Adicionar en el empaque la cantidad de aplicaciones, así: 75 aplicaciones, 1 vez por semana, tratamiento para 6 meses.

3.3.4. CLARITYNE®

Expediente : 28783
Radicado : 2014023393
Fecha : 03/03/2014
Interesado : Merck Sharp & Dohme Copr

Composición: Cada tableta contiene loratadina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Antihistamínico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de dos (2) años de edad.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Cambio de Condición de venta a sin prescripción médica
- Aprobación de Inserto versión 02-2014
- Aprobación de la Información para prescribir versión 02-2014

Nuevas Indicaciones: Clarityne® está indicado para el alivio de los síntomas alérgicos de las vías respiratorias superiores tales como: Rinorrea, estornudos, picazón en los ojos y lagrimeo, prurito de nariz o garganta.

Acta No. 09 de 2014

Página 247 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la loratadina o a cualquiera de los componentes de este medicamento. Embarazo o lactancia. No debe ser utilizado en niños menores de 12 años.

Nuevas Precauciones y advertencias: Este medicamento podría causar sequedad bucal, náuseas, fatiga, erupción cutánea o dolor de cabeza. Exceder la dosis indicada puede ocasionar somnolencia. Alteración renal o hepática. Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar las modificaciones solicitadas por el interesado dado que las mismas se enfocan en la modificación de la condición de venta, y la Sala considera que los antihistamínicos deber ser comercializados bajo prescripción médica.

3.3.5. DOTAREM®

Expediente : 224247
Radicado : 2014021489
Fecha : 27/02/2014
Interesado : Guerbet

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene ácido gadotérico 279.32 mg correspondiente a DOTA 202.46 mg equivalente a óxido de gadolinio 90.62 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medio de contraste para ser utilizado en resonancia nuclear magnética, en estudios neuroradiológicos, radiología abdominal, ósea y de tejidos blandos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes, este medicamento no debe utilizarse en casos de contraindicación al examen de RM: Portadores de marcapasos, de clip vascular, embarazo y lactancia. Advertencias especiales: pacientes con insuficiencia renal, uso estrictamente intravenoso, no inyectar nunca por vía subaracnoidea. Existe la posibilidad por el uso de este producto de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica o dermatía fibrosante nefrogénica.

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
- Nuevas Interacciones
- Nuevas Reacciones adversas
- Aprobación de Inserto versión Dotarem_SPC_03_2013_FR_vES

Nuevas Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Exploración mediante resonancia magnética para:

- Enfermedades cerebrales y medulares,
- Enfermedades de la columna vertebral, y otras enfermedades sistémicas (incluida angiografía)

Nuevas Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al ácido gadotérico o a medios de contraste con gadolinio, a la meglumina.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Para ser administrado solamente por vía intravenosa. El ácido gadotérico no se debe inyectar por vía subaracnoidea (o epidural). Cualquiera que sea la dosis, el riesgo de hipersensibilidad existe.

Advertencias:

Todos los medios de contraste para RM pueden provocar reacciones de hipersensibilidad más o menos intensas y hasta potencialmente mortales. Estas reacciones de hipersensibilidad son de naturaleza alérgica (se llaman reacciones anafilácticas cuando son graves) o no alérgica. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Las reacciones anafilácticas son inmediatas y pueden provocar la muerte. Son independientes de la dosis, pueden desencadenarse cuando el producto se administra por primera vez y son con frecuencia imprevisibles.

Existe un riesgo de hipersensibilidad independientemente de la dosis inyectada.

El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante la administración previa de un medio de contraste para RM a base de gadolinio presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo producto o de otro y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

La inyección de ácido gadotérico puede empeorar los síntomas de un asma existente. En los pacientes que presentan un asma no controlado por el tratamiento, la decisión de administrar ácido gadotérico se debe tomar tras realizar una evaluación a fondo de la relación beneficio/riesgo.

Tal como se observa con los medios de contraste yodados, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más graves en los pacientes tratados con betabloqueantes, especialmente si son asmáticos. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con betaestimulantes.

Precauciones de empleo:

- Hipersensibilidad a los medios de contraste para RM:

Antes de la exploración:

- Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.
- Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal.

Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- Vigilancia médica;
- Mantenimiento de una vía de acceso venoso.

Después de la exploración:

- Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
- Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días).

- Insuficiencia renal:

Antes de la administración de ácido gadotérico, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m²). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con ácido gadotérico, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante RM sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de ácido gadotérico puede resultar útil para la eliminación corporal de ácido gadotérico. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

- Recién nacidos y lactantes:

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y los lactantes de hasta 1 año de edad, el ácido gadotérico solamente debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa.

En el caso de recién nacidos y lactantes, la dosis requerida se debe administrar manualmente.

Según la cantidad de ácido gadotérico que se deba administrar al niño, es preferible utilizar frascos de ácido gadotérico y una jeringa de un solo uso con un volumen adaptado a esta cantidad con el fin de conseguir una mayor precisión del volumen inyectado.

- Personas de edad avanzada:

Dado que la eliminación renal del ácido gadotérico puede estar alterada en las personas de edad avanzada, es especialmente importante comprobar si existe disfunción renal en las personas de 65 años o más.

- Trastornos del sistema nervioso central:

Acta No. 09 de 2014

Página 251 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas, se incrementa el riesgo de aparición de estos síntomas.

- Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina: Estos medicamentos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales; se informará al médico antes de la inyección del complejo de gadolinio y se dispondrá de medios de reanimación.

- Interacciones con otros medicamentos:

No se ha observado ninguna interacción con otros medicamentos. No se ha realizado ningún estudio formal de las interacciones.

- Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos sobre la utilización del ácido gadotérico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse el ácido gadotérico durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este producto.

Lactancia:

Los medios de contraste que contienen gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Con las dosis clínicas, no se prevé ningún efecto en el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y a la escasa absorción intestinal. El médico y la madre lactante deben decidir si hay que seguir con la lactancia o suspenderla durante las 24 horas siguientes a la administración de ácido gadotérico.

Nuevas Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos realizados en 1.941 pacientes, se han notificado reacciones adversas en cerca del 3,6% de los pacientes después de la administración de ácido gadotérico. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron dolor y sensación de calor o frío en el lugar de la inyección, así como náuseas.

Acta No. 09 de 2014

Página 252 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones adversas después de la administración de ácido gadotérico son generalmente de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria.

En los ensayos clínicos, se observaron con mayor frecuencia cefaleas y parestesias (> 1/10) y con menor frecuencia náuseas, vómitos y reacciones cutáneas, como sarpullidos y pruritos (> 1/100 a < 1/10).

Desde que se inició su comercialización, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia tras la administración de ácido gadotérico son náuseas, vómitos, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad observadas con más frecuencia son las reacciones cutáneas, que pueden ser localizadas, extendidas o generalizadas. Estas reacciones suelen ser inmediatas (se producen durante la inyección o en la hora siguiente al inicio de la inyección), pero en ocasiones aparecen también de forma retardada (una hora a varios días después de la inyección), en cuyo caso se manifiestan como reacciones cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o más efectos, que aparecen de forma simultánea o secuencial y que son generalmente de tipo cutáneo, respiratorio o cardiovascular. Todas estas reacciones pueden alertar del inicio de un shock y muy rara vez causan la muerte.

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con ácido gadotérico, la mayoría de los cuales han sido en pacientes a los que se les ha administrado al mismo tiempo otros medios de contraste de gadolinio.

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas por categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1 < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1 < 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $1 < 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos presentados se han obtenido de un estudio observacional en el que participaron 82.103 pacientes.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

Trastornos psiquiátricos	Muy rara: agitación, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente: parestesias, cefaleas Rara: disgeusia Muy rara: coma, convulsiones, síncope, presíncope, sensación de vértigo, parosmia, temblor
Trastornos oculares	Muy rara: conjuntivitis, hiperemia ocular, visión borrosa, aumento de la secreción lacrimal, edema palpebral
Trastornos cardíacos	Muy rara: paro cardíaco, bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy rara: hipotensión, hipertensión, vasodilatación, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara: paro respiratorio, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema faríngeo, disnea, congestión nasal, estornudos, tos, sequedad de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: náuseas, vómitos Muy rara: diarrea, dolor abdominal, hipersecreción salival
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Frecuente: prurito, eritema, sarpullido Rara: urticaria, hiperhidrosis Muy rara: eczema, edema de Quincke (angioedema) Frecuencia no conocida: fibrosis nefrogénica sistémica
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos	Muy rara: contracciones musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente: sensación de calor, sensación de frío, dolor en el lugar de la inyección.

	Muy rara: malestar general, dolor torácico, malestar torácico, fiebre, escalofríos, edema facial, fatiga, molestias en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema en el punto de la inyección, extravasación en el punto de la inyección, inflamación en el punto de la inyección en caso de extravasación, necrosis en el punto de la inyección en caso de extravasación, flebitis superficial
Investigaciones	Muy rara: disminución de la saturación de oxígeno

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado con otros agentes de contraste administrados por vía intravenosa para la RM. Entonces es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Dotarem

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis
Trastornos psiquiátricos	Confusión
Trastornos oculares	Ceguera transitoria, dolor en los ojos
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus, dolor de oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa
Trastornos renales y del tracto urinario	Incontinencia urinaria, necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda
Investigaciones	Extensión electrocardiograma PR, hierro sérico aumentado, bilirrubina aumentada, ferritina sérica aumentada, pruebas anomalías de la función hepática

- Reacciones adversas en los niños :

Los acontecimientos adversos relacionados con ácido gadotérico son raros en los niños. La previsibilidad de estos acontecimientos es idéntica a la notificada en adultos. Cuando se producen estos acontecimientos, son menos intensos en los niños que en los adultos.

Sobredosis:

No se han reportado casos de sobredosis.

En dosis muy altas, la pérdida de líquidos y electrolitos deben ser compensados por una adecuada rehidratación. La función renal deben ser monitoreados por lo menos tres días.

El ácido gadotérico puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Nuevas Interacciones**
- **Nuevas Reacciones adversas**
- **Inserto versión Dotarem_SPC_03_2013_FR_vES**

Nuevas Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Exploración mediante resonancia magnética para:

- **Enfermedades cerebrales y medulares,**
- **Enfermedades de la columna vertebral, y otras enfermedades sistémicas (incluida angiografía)**

Nuevas Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al ácido gadotérico o a medios de contraste con gadolinio, a la meglumina.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Para ser administrado solamente por vía intravenosa. El ácido gadotérico no se debe inyectar por vía subaracnoidea (o epidural). Cualquiera que sea la dosis, el riesgo de hipersensibilidad existe.

Advertencias:

Todos los medios de contraste para RM pueden provocar reacciones de hipersensibilidad más o menos intensas y hasta potencialmente mortales. Estas reacciones de hipersensibilidad son de naturaleza alérgica (se llaman reacciones anafilácticas cuando son graves) o no alérgica. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Las reacciones anafilácticas son inmediatas y pueden provocar la muerte. Son independientes de la dosis, pueden desencadenarse cuando el producto se administra por primera vez y son con frecuencia imprevisibles.

Existe un riesgo de hipersensibilidad independientemente de la dosis inyectada.

El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante la administración previa de un medio de contraste para RM a base de gadolinio presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo producto o de otro y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

La inyección de ácido gadotérico puede empeorar los síntomas de un asma existente. En los pacientes que presentan un asma no controlado por el tratamiento, la decisión de administrar ácido gadotérico se debe tomar tras realizar una evaluación a fondo de la relación beneficio/riesgo.

Tal como se observa con los medios de contraste yodados, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más graves en los pacientes tratados con betabloqueantes, especialmente si son asmáticos. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con betaestimulantes.

Precauciones de empleo:

- **Hipersensibilidad a los medios de contraste para RM:**

Antes de la exploración:

- **Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.**
- **Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con**

intolerancia conocida a un medio de contraste). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal.

Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- Vigilancia médica;
- Mantenimiento de una vía de acceso venoso.

Después de la exploración:

- Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
- Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días).

- Insuficiencia renal:

Antes de la administración de ácido gadotérico, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m²). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con ácido gadotérico, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante RM sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de ácido gadotérico puede resultar útil para la eliminación corporal de ácido gadotérico. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

- **Recién nacidos y lactantes:**

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y los lactantes de hasta 1 año de edad, el ácido gadotérico solamente debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa.

En el caso de recién nacidos y lactantes, la dosis requerida se debe administrar manualmente.

Según la cantidad de ácido gadotérico que se deba administrar al niño, es preferible utilizar frascos de ácido gadotérico y una jeringa de un solo uso con un volumen adaptado a esta cantidad con el fin de conseguir una mayor precisión del volumen inyectado.

- **Personas de edad avanzada:**

Dado que la eliminación renal del ácido gadotérico puede estar alterada en las personas de edad avanzada, es especialmente importante comprobar si existe disfunción renal en las personas de 65 años o más.

- **Trastornos del sistema nervioso central:**

En los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas, se incrementa el riesgo de aparición de estos síntomas.

- **Asociaciones que deben tenerse en cuenta:**

Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina: Estos medicamentos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales; se informará al médico antes de la inyección del complejo de gadolinio y se dispondrá de medios de reanimación.

- **Interacciones con otros medicamentos:**

No se ha observado ninguna interacción con otros medicamentos. No se ha realizado ningún estudio formal de las interacciones.

- **Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

No existen datos sobre la utilización del ácido gadotérico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse el ácido gadotérico durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este producto.

Lactancia:

Los medios de contraste que contienen gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Con las dosis clínicas, no se prevé ningún efecto en el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y a la escasa absorción intestinal. El médico y la madre lactante deben decidir si hay que seguir con la lactancia o suspenderla durante las 24 horas siguientes a la administración de ácido gadotérico.

Nuevas Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos realizados en 1.941 pacientes, se han notificado reacciones adversas en cerca del 3,6% de los pacientes después de la administración de ácido gadotérico. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron dolor y sensación de calor o frío en el lugar de la inyección, así como náuseas.

Las reacciones adversas después de la administración de ácido gadotérico son generalmente de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria.

En los ensayos clínicos, se observaron con mayor frecuencia cefaleas y parestesias (> 1/10) y con menor frecuencia náuseas, vómitos y reacciones cutáneas, como sarpullidos y pruritos (> 1/100 a < 1/10).

Desde que se inició su comercialización, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia tras la administración de ácido gadotérico son náuseas, vómitos, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad observadas con más frecuencia son las reacciones cutáneas, que pueden ser localizadas, extendidas o generalizadas. Estas reacciones suelen ser inmediatas (se producen durante la inyección o en la hora siguiente al inicio de la inyección), pero en ocasiones aparecen también de

forma retardada (una hora a varios días después de la inyección), en cuyo caso se manifiestan como reacciones cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o más efectos, que aparecen de forma simultánea o secuencial y que son generalmente de tipo cutáneo, respiratorio o cardiovascular. Todas estas reacciones pueden alertar del inicio de un shock y muy rara vez causan la muerte.

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con ácido gadotérico, la mayoría de los cuales han sido en pacientes a los que se les ha administrado al mismo tiempo otros medios de contraste de gadolinio.

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas por categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1 < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1 < 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $1 < 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos presentados se han obtenido de un estudio observacional en el que participaron 82.103 pacientes.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Muy rara: agitación, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente: parestesias, cefaleas Rara: disgeusia Muy rara: coma, convulsiones, síncope, presíncope, sensación de vértigo, parosmia, temblor
Trastornos oculares	Muy rara: conjuntivitis, hiperemia ocular, visión borrosa, aumento de la secreción lacrimal, edema palpebral
Trastornos cardíacos	Muy rara: paro cardíaco, bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy rara: hipotensión, hipertensión, vasodilatación, palidez

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara: paro respiratorio, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema faríngeo, disnea, congestión nasal, estornudos, tos, sequedad de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: náuseas, vómitos Muy rara: diarrea, dolor abdominal, hipersecreción salival
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Frecuente: prurito, eritema, sarpullido Rara: urticaria, hiperhidrosis Muy rara: eczema, edema de Quincke (angioedema) Frecuencia no conocida: fibrosis nefrogénica sistémica
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos	Muy rara: contracciones musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente: sensación de calor, sensación de frío, dolor en el lugar de la inyección. Muy rara: malestar general, dolor torácico, malestar torácico, fiebre, escalofríos, edema facial, fatiga, molestias en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema en el punto de la inyección, extravasación en el punto de la inyección, inflamación en el punto de la inyección en caso de extravasación, necrosis en el punto de la inyección en caso de extravasación, flebitis superficial
Investigaciones	Muy rara: disminución de la saturación de oxígeno

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado con otros agentes de contraste administrados por vía intravenosa para la RM. Entonces es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Dotarem

Acta No. 09 de 2014

Página 262 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis
Trastornos psiquiátricos	Confusión
Trastornos oculares	Ceguera transitoria, dolor en los ojos
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus, dolor de oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa
Trastornos renales y del tracto urinario	Incontinencia urinaria, necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda
Investigaciones	Extensión electrocardiograma PR, hierro sérico aumentado, bilirrubina aumentada, ferritina sérica aumentada, pruebas anormales de la función hepática

- Reacciones adversas en los niños :

Los acontecimientos adversos relacionados con ácido gadotérico son raros en los niños. La previsibilidad de estos acontecimientos es idéntica a la notificada en adultos. Cuando se producen estos acontecimientos, son menos intensos en los niños que en los adultos.

Sobredosis:

No se han reportado casos de sobredosis.

En dosis muy altas, la pérdida de líquidos y electrolitos deben ser compensados por una adecuada rehidratación. La función renal deben ser monitoreados por lo menos tres días.

El ácido gadotérico puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

3.3.6. PRAVACOL® TABLETAS 40 mg

Expediente : 19908234
Radicado : 2014027573
Fecha : 12/03/2014
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 40 mg de pravastatina sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipolipemiante. La terapia con Pravacol está indicada como componente de intervención para prevenir riesgos asociados a enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas debidas a hipercolesterolemia. Pravacol debe ser empleado junto con una dieta estricta en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la sola dieta y a otras indicaciones no farmacológicas solas, han sido inadecuadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad hepática aguda, embarazo, lactancia, menores de 15 años de edad, se debe hacer control periódico de la función hepática y CPK.

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
- Modificaciones de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de la información para prescribir basado en CPLP del 26.02.2012

Nuevas Indicaciones: Hipolipemiante. La terapia con el producto Pravacol® debe ser considerada un componente de la intervención múltiple del factor de riesgo, en aquellos individuos en riesgo creciente de enfermedad vascular aterosclerótica, debida a hipercolesterolemia. El producto Pravacol® debe usarse, además de una dieta restringida en grasa saturada y colesterol, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas solas haya sido inadecuada.

Prevención de la enfermedad cardiaca coronaria:

Acta No. 09 de 2014

Página 264 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En pacientes hipercolesterolémicos, sin enfermedad coronaria clínicamente evidente, el producto Pravacol[®] está indicado como una terapia adjunta a la dieta, para reducir el riesgo de infarto del miocardio fatal y no fatal, necesario para los procedimientos de revascularización del miocardio y para mejorar la supervivencia, al reducir las muertes cardiovasculares.

Enfermedad de la arteria coronaria:

En pacientes con hipercolesterolemia y una historia de infarto del miocardio o de angina de pecho inestable, el producto Pravacol[®] está indicado para reducir el riesgo de mortalidad total, muerte debida a enfermedad coronaria, eventos coronarios recurrentes (incluyendo infarto del miocardio), necesario para los procedimientos de revascularización del miocardio y necesario para la hospitalización.

Enfermedad cerebrovascular.

En pacientes con una historia de enfermedad de la arteria coronaria (es decir, infarto del miocardio o angina de pecho inestable), el producto Pravacol[®] está indicado para reducir el riesgo de apoplejía o de ataques isquémicos transitorios (TIA, por sus siglas en inglés).

Progresión de la enfermedad aterosclerótica y eventos cardiovasculares clínicos.

En pacientes hipercolesterolémicos con enfermedad cardíaca aterosclerótica, el producto Pravacol[®] está indicado como una terapia adjunta a la dieta para reducir el curso progresivo de la aterosclerosis y reducir también la incidencia de eventos clínicos cardiovasculares.

Trasplante cardíaco y renal:

En pacientes que reciben terapia inmunosupresora siguiente al trasplante de un órgano sólido, el producto Pravacol[®] está indicado para mejorar la supervivencia en pacientes con trasplante cardíaco y para reducir el riesgo de rechazo agudo, en los pacientes con trasplante de riñón.

Hiperlipidemia y dislipidemia:

El producto Pravacol[®] está indicado para la reducción de los niveles elevados del colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos y aumentar el nivel del

colesterol HDL (C-HDL), en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mezclada.

En niños y pacientes adolescentes (8 a 18 años de edad):

El producto Pravacol[®] está indicado como una terapia adjunta a la dieta y a la modificación en el estilo de vida, para el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocigota familiar.

Antes de comenzar la terapia con el producto Pravacol[®], deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo, dieta, obesidad, diabetes mellitus escasamente controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, terapia con otras drogas, alcoholismo) y realizar un perfil lipídico para medir el colesterol total (C-total), el C-HDL y los TG. Para pacientes con TG menores de 400 mg/dL, el C-LDL puede ser establecido usando la siguiente ecuación:

$$\text{C-LDL} = \text{C-total} - \text{C-HDL} - 1/5 \text{ TG}$$

Para niveles de TG > 400 mg/dL, esta ecuación es menos exacta y deben determinarse las concentraciones del C-LDL por ultracentrifugación.

Deben hacerse determinaciones periódicas de los lípidos y ajustarse la dosis según la respuesta del paciente a la terapia.

Como ocurre con otras terapias para reducir los lípidos, el producto PRAVACOL[®] no está indicado cuando la hipercolesterolemia sea debida a hiper-alfa-lipoproteinemia (C-HDL elevado).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- Hipersensibilidad a cualquier componente del producto Pravacol[®].
- Enfermedad hepática activa.
- Elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia:

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas que reducen los lípidos durante el embarazo, debe tener un ligero impacto sobre el resultado de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos

Acta No. 09 de 2014

Página 266 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de la biosíntesis del colesterol, son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares). Puesto que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas, derivadas del colesterol, éstos pueden causar daño fetal al ser administrados a mujeres embarazadas. Por consiguiente, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y a las madres lactantes.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

El producto Pravacol[®] debe ser administrado a mujeres en edad de procrear, solo cuando en estas pacientes sea altamente improbable concebir y haber sido informadas de los riesgos potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras toma esta clase de droga, deberá discontinuarse la terapia y advertir de nuevo a la paciente del potencial riesgo para el feto.

Uso en pediátricos:

Se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes de 8 a 18 años de edad, en un estudio adecuado y bien controlado. Existen datos clínicos insuficientes para recomendar el uso en niños menores de 8 años de edad.

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

Nuevas indicaciones: Hipolipemiante. La terapia con el producto Pravacol[®] debe ser considerada un componente de la intervención múltiple del factor de riesgo, en aquellos individuos en riesgo creciente de enfermedad vascular aterosclerótica, debida a hipercolesterolemia. El producto Pravacol[®] debe usarse, además de una dieta restringida en grasa saturada y colesterol, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas solas haya sido inadecuada

Prevención de la enfermedad cardiaca coronaria:

En pacientes hipercolesterolémicos, sin enfermedad coronaria clínicamente evidente, el producto Pravacol[®] está indicado como una terapia adjunta a la dieta, para reducir el riesgo de infarto del miocardio fatal y no fatal.

Enfermedad de la arteria coronaria:

En pacientes con hipercolesterolemia y una historia de infarto del miocardio o de angina de pecho inestable, el producto Pravacol® está indicado para reducir el riesgo muerte debida a enfermedad coronaria, eventos coronarios recurrentes (incluyendo infarto del miocardio)

Progresión de la enfermedad aterosclerótica y eventos cardiovasculares clínicos:

En pacientes hipercolesterolémicos con enfermedad cardiaca aterosclerótica, el producto Pravacol® está indicado como una terapia adjunta a la dieta para reducir el curso progresivo de la aterosclerosis y reducir también la incidencia de eventos clínicos cardiovasculares.

Hiperlipidemia y dislipidemia:

El producto Pravacol® está indicado para la reducción de los niveles elevados del colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos y aumentar el nivel del colesterol HDL (C-HDL), en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mezclada.

En niños y pacientes adolescentes (8 a 18 años de edad):

El producto Pravacol® está indicado como una terapia adjunta a la dieta y a la modificación en el estilo de vida, para el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocigota familiar.

Antes de comenzar la terapia con el producto Pravacol®, deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo, dieta, obesidad, diabetes mellitus escasamente controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, terapia con otras drogas, alcoholismo) y realizar un perfil lipídico para medir el colesterol total (C-total), el C-HDL y los TG. Para pacientes con TG menores de 400 mg/dL, el C-LDL puede ser establecido usando la siguiente ecuación:

$$\text{C-LDL} = \text{C-total} - \text{C-HDL} - 1/5 \text{ TG}$$

Para niveles de TG > 400 mg/dL, esta ecuación es menos exacta y deben determinarse las concentraciones del C-LDL por ultracentrifugación.

Deben hacerse determinaciones periódicas de los lípidos y ajustarse la dosis según la respuesta del paciente a la terapia.

Como ocurre con otras terapias para reducir los lípidos, el producto Pravacol® no está indicado cuando la hipercolesterolemia sea debida a hiper-alfa-lipoproteinemia (C-HDL elevado).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquier componente del producto Pravacol®.
- Enfermedad hepática activa.
- Elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia:

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas que reducen los lípidos durante el embarazo, debe tener un ligero impacto sobre el resultado de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol, son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares). Puesto que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas, derivadas del colesterol, éstos pueden causar daño fetal al ser administrados a mujeres embarazadas. Por consiguiente, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y a las madres lactantes.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

El producto Pravacol® debe ser administrado a mujeres en edad de procrear, solo cuando en estas pacientes sea altamente improbable concebir y haber sido informadas de los riesgos potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras toma esta clase de droga, deberá discontinuarse la terapia y advertir de nuevo a la paciente del potencial riesgo para el feto.

Acta No. 09 de 2014

Página 269 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Uso en pediátricos:

Se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes de 8 a 18 años de edad, en un estudio adecuado y bien controlado. Existen datos clínicos insuficientes para recomendar el uso en niños menores de 8 años de edad.

Adicionalmente, la Sala no encuentra inconveniente en que las Contraindicaciones que se declaren en el etiquetado sean las siguientes: se declaren las Contraindicaciones del siguiente modo: *“Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad hepática activa, elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas, embarazo y lactancia.”*

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir a las indicaciones conceptuadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.7. CILOSTAL[®] 50 mg TABLETAS CILOSTAL[®] 100 mg TABLETAS

Expediente : 19956202
Radicado : 2014027571
Fecha : 12/03/2014
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 50 mg de cilostazol
Cada tableta contiene 100 mg de cilostazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el alivio sintomático de la claudicación intermitente.

Contraindicaciones: El cilostazol está contraindicado en pacientes con antecedentes o sospecha de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento y en pacientes con falla cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda. El cilostazol no ha sido estudiado en pacientes con falla hepática moderada a severa y en pacientes

con diálisis, por lo cual su uso en este tipo de pacientes debe ser evitado. Tampoco ha sido estudiado en la población pediátrica.

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
- Aprobación de la Información para prescribir Versión basada en la Recomendación WC500140671CHMP SmPC (año 2013)

Nuevas Indicaciones: Coadyuvante en el alivio sintomático de la claudicación intermitente, en los casos en que los cambios en estilos de vida y otras intervenciones no han producido resultados adecuados.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al cilostazol o a cualquiera de sus excipientes.
- Daño renal severo: aclaramiento de creatinina ≤ 25 mL/min.
- Alteración hepática moderada o severa
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Embarazo
- Pacientes con predisposición al sangrado de cualquier tipo (por ejemplo, úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico reciente [dentro de los últimos seis meses], retinopatía diabética proliferativa, hipertensión mal controlada).
- Los pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopias ventriculares multifocales, tratados o no adecuadamente en pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Pacientes con antecedentes de taquiarritmia severa
- Pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes adicionales antiplaquetarios o anticoagulantes (por ejemplo: ácido acetil salicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban o apixaban).
- Pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o una intervención coronaria en los últimos 6 meses.

Nuevas Advertencias especiales y Precauciones de uso:

La adecuabilidad del tratamiento con cilostazol debe ser considerada con cuidado junto con otras opciones de tratamiento tales como la revascularización.

De acuerdo a sus mecanismos de acción, cilostazol puede inducir taquicardia, palpitación, taquiarritmia y/o hipotensión. El aumento de la frecuencia cardíaca asociado con cilostazol es aproximadamente 5 a 7 lpm; en pacientes con riesgos esto puede por consiguiente inducir una angina de pecho.

Los pacientes que puedan estar en mayor riesgo de presentar eventos adversos cardíacos graves como resultado de la frecuencia cardíaca aumentada, (por ejemplo: pacientes con coronariopatía estable), deben ser controlados de cerca durante el tratamiento con cilostazol, mientras que el uso de cilostazol está contraindicado en pacientes con angina de pecho inestable, o infarto al miocardio o intervención coronaria en los últimos 6 meses, o antecedente de taquiarritmia severa.

Se debe tener cuidado al indicar cilostazol a pacientes con ectopia auricular o ventricular y en pacientes con fibrilación o aleteo auricular.

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier episodio de sangrado o equimosis fáciles mientras que están siendo tratados. Cilostazol debe ser interrumpido en caso de sangrado retiniano.

Debido al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria que produce el cilostazol, es posible que haya un mayor riesgo de sangrado cuando se combina con cirugía (incluyendo mediciones invasivas menores como una extracción dentaria). Si un paciente debe ser sometido a cirugía electiva y no se necesita efecto antiplaquetario, debe interrumpirse el cilostazol 5 días antes de la cirugía.

Ha habido reportes infrecuentes o muy infrecuentes de anomalías hematológicas, incluyendo trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el cilostazol. Sin embargo, algunos casos de pancitopenia y anemia aplásica tuvieron un desenlace fatal.

Se debe alertar a los pacientes que además de comunicar los episodios de sangrado y equimosis fáciles, notifiquen rápidamente la aparición de cualquier otro signo que pudiera también sugerir la aparición precoz de discrasia sanguínea, como fiebre y dolor de garganta. Si se sospecha infección o si hay alguna otra evidencia clínica de discrasia sanguínea se debe realizar un hemograma completo. Se debe interrumpir el Cilostazol rápidamente si existe evidencia clínica o paraclínica de anomalías hematológicas.

En el caso de pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C19, se demostró que los niveles plasmáticos estaban aumentados. En dichos casos, se recomienda una dosificación de cilostazol de 50 mg dos veces al día.

Se necesita cautela al administrar conjuntamente cilostazol con cualquier otro agente que tenga el potencial de reducir la presión arterial por la posibilidad de que haya un efecto hipotensor agregado con una taquicardia refleja.

Se debe tener cuidado al administrar cilostazol junto con cualquier otro agente que inhiba la agregación plaquetaria.

Otras precauciones:

La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Información para prescribir Versión basada en la Recomendación WC500140671CHMP SmPC (año 2013)**

Nuevas Indicaciones: Coadyuvante en el alivio sintomático de la claudicación intermitente, en los casos en que los cambios en estilos de vida y otras intervenciones no han producido resultados adecuados.

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida al cilostazol o a cualquiera de sus excipientes.**
- **Daño renal severo: aclaramiento de creatinina \leq 25 mL/min.**
- **Alteración hepática moderada o severa**
- **Insuficiencia cardíaca congestiva**
- **Embarazo**
- **Pacientes con predisposición al sangrado de cualquier tipo (por ejemplo, úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico reciente [dentro de los últimos seis meses], retinopatía diabética proliferativa, hipertensión mal controlada).**

Acta No. 09 de 2014

Página 273 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Los pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopias ventriculares multifocales, tratados o no adecuadamente en pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Pacientes con antecedentes de taquiarritmia severa
- Pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes adicionales antiplaquetarios o anticoagulantes (por ejemplo: ácido acetil salicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban o apixaban).
- Pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o una intervención coronaria en los últimos 6 meses.

Nuevas Advertencias especiales y Precauciones de uso:

La adecuabilidad del tratamiento con cilostazol debe ser considerada con cuidado junto con otras opciones de tratamiento tales como la revascularización.

De acuerdo a sus mecanismos de acción, cilostazol puede inducir taquicardia, palpitación, taquiarritmia y/o hipotensión. El aumento de la frecuencia cardíaca asociado con cilostazol es aproximadamente 5 a 7 LPM; en pacientes con riesgos esto puede por consiguiente inducir una angina de pecho.

Los pacientes que puedan estar en mayor riesgo de presentar eventos adversos cardíacos graves como resultado de la frecuencia cardíaca aumentada, (por ejemplo: pacientes con coronariopatía estable), deben ser controlados de cerca durante el tratamiento con cilostazol, mientras que el uso de cilostazol está contraindicado en pacientes con angina de pecho inestable, o infarto al miocardio o intervención coronaria en los últimos 6 meses, o antecedente de taquiarritmia severa.

Se debe tener cuidado al indicar cilostazol a pacientes con ectopia auricular o ventricular y en pacientes con fibrilación o aleteo auricular.

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier episodio de sangrado o equimosis fáciles mientras que están siendo tratados. Cilostazol debe ser interrumpido en caso de sangrado retiniano.

Debido al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria que produce el cilostazol, es posible que haya un mayor riesgo de sangrado cuando se combina con cirugía (incluyendo mediciones invasivas menores como una extracción dentaria). Si un

paciente debe ser sometido a cirugía electiva y no se necesita efecto antiplaquetario, debe interrumpirse el cilostazol 5 días antes de la cirugía.

Ha habido reportes infrecuentes o muy infrecuentes de anomalías hematológicas, incluyendo trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el cilostazol. Sin embargo, algunos casos de pancitopenia y anemia aplásica tuvieron un desenlace fatal.

Se debe alertar a los pacientes que además de comunicar los episodios de sangrado y equimosis fáciles, notifiquen rápidamente la aparición de cualquier otro signo que pudiera también sugerir la aparición precoz de discrasia sanguínea, como fiebre y dolor de garganta. Si se sospecha infección o si hay alguna otra evidencia clínica de discrasia sanguínea se debe realizar un hemograma completo. Se debe interrumpir el Cilostazol rápidamente si existe evidencia clínica o paraclínica de anomalías hematológicas.

En el caso de pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C19, se demostró que los niveles plasmáticos estaban aumentados. En dichos casos, se recomienda una dosificación de cilostazol de 50 mg dos veces al día.

Se necesita cautela al administrar conjuntamente cilostazol con cualquier otro agente que tenga el potencial de reducir la presión arterial por la posibilidad de que haya un efecto hipotensor agregado con una taquicardia refleja.

Se debe tener cuidado al administrar cilostazol junto con cualquier otro agente que inhiba la agregación plaquetaria.

Otras precauciones:

La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.

3.3.8. ROBITUSSIN® FORTE

Expediente : 20053054
Radicado : 2014029466
Fecha : 14/03/2014

Acta No. 09 de 2014

Página 275 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 2 g guayacolato de glicerilo (guaifenesina) y 300 mg de dextrometorfano bromhidrato.

Forma farmacéutica: Jarabe.

Indicaciones: Expectorante y antitusivo: ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho.

Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos consulte a su médico antes de tomar este producto.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Aprobación de la Información para prescribir versión 3.0 Febrero 14 de 2014.

Nuevas Indicaciones:

Expectorante y antitusivo. Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho. Alivio temporal de la tos seca.

CONCEPTO: Revisando la documentación allegada y la indicación solicitada para el producto de la referencia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe reevaluarse la asociación de principios activos para este producto y la indicación para el mismo, teniendo en cuenta que son contradictorios en su acción terapéutica. En virtud de lo anterior, la Sala recomienda la reformulación del producto.

Acta No. 09 de 2014

Página 276 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.3.9. MEMIKARE® 10 mg

Expediente : 20038613
Radicado : 2014029202
Fecha : 14/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de memantina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante alternativo en el manejo de los trastornos degenerativos cerebrales leves a moderados del anciano.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la memantina. Estados graves de confusión y alteraciones graves de la función renal. Contraindicación relativa la administración simultánea de amantina. Epilepsia, embarazo y lactancia. Precauciones: puede modificar la capacidad de la reacción en la conducción de vehículos o la manipulación de máquinas. Instruir las personas que cuidan al paciente sobre la administración adecuada del fármaco, fraccionar la dosis en 2 tomas al día para aquellas que excedan los 5mg/ día, informar al médico la existencia de terapia concomitante al igual de la presencia de enfermedades anexas.

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
- Aprobación de Inserto versión NCDS 03 del 26 de Noviembre de 2013
- Aprobación de la Información para prescribir versión NCDS 03 del 26 de Noviembre de 2013

Nuevas Indicaciones:

Para el tratamiento de: Demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave

Nuevas Contraindicaciones: Memantina está contraindicada en pacientes con: Hipersensibilidad a memantina o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 09 de 2014

Página 277 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Epilepsia:

Se recomienda precaución en pacientes con epilepsia, historia previa de convulsiones, o pacientes con factores predisponentes para epilepsia.

- Uso concomitante de antagonistas N-metil-D-aspartato (NMDA):

Se debe evitar el uso concomitante de antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) como amantadina, ketamina o dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor en el que actúa memantina, por lo cual es posible que se presenten reacciones adversas (relacionadas principalmente con el sistema nervioso central (CNS)) más frecuentes o más pronunciadas (véase la sección Interacciones).

- Factores que pueden aumentar el pH urinario:

Algunos factores que pueden aumentar el pH urinario pueden requerir un monitoreo cuidadoso del paciente. Estos factores incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de una dieta rica en carne (o rica en proteína de origen animal) a una dieta vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, puede elevarse el pH urinario en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

- En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 5 – 29 ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg por día.
- Pacientes con infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada o hipertensión no controlada:

En la mayoría de los estudios clínicos se excluyeron los pacientes con infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (NYHA III-IV), o hipertensión descontrolada. Como consecuencia de esto, hay pocos datos disponibles y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas condiciones.

- Lactosa:

Este producto contiene monohidrato de lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

- Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:

La enfermedad de Alzheimer moderada o grave, usualmente causa alteración de la capacidad para conducir y compromete la capacidad para utilizar maquinaria. Además, memantina tiene una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que tengan cuidado especial.

- Embarazo:

Memantina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

No existen datos disponibles acerca de exposición en el embarazo. Los estudios en animales indican un potencial para reducir el crecimiento intrauterino con niveles de exposición que son idénticos o ligeramente mayores que la exposición en humanos. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

- Lactancia:

Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna. No se sabe si memantina se excreta en la leche materna, pero tomando en cuenta la lipofilicidad de la sustancia, es probable que esto ocurra.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión NCDS 03 del 26 de Noviembre de 2013**
- **Información para prescribir versión NCDS 03 del 26 de Noviembre de 2013**

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 09 de 2014

Página 279 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Para el tratamiento de: Demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave.

Nuevas Contraindicaciones: Memantina está contraindicada en pacientes con: Hipersensibilidad a memantina o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Epilepsia:**

Se recomienda precaución en pacientes con epilepsia, historia previa de convulsiones, o pacientes con factores predisponentes para epilepsia.

- **Uso concomitante de antagonistas N-metil-D-aspartato (NMDA):**

Se debe evitar el uso concomitante de antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) como amantadina, ketamina o dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor en el que actúa memantina, por lo cual es posible que se presenten reacciones adversas (relacionadas principalmente con el sistema nervioso central (CNS)) más frecuentes o más pronunciadas (véase la sección Interacciones).

- **Factores que pueden aumentar el pH urinario:**

Algunos factores que pueden aumentar el pH urinario pueden requerir un monitoreo cuidadoso del paciente. Estos factores incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de una dieta rica en carne (o rica en proteína de origen animal) a una dieta vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, puede elevarse el pH urinario en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género Proteus.

- En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 5 – 29 mL/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg por día.

- Pacientes con infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada o hipertensión no controlada:

En la mayoría de los estudios clínicos se excluyeron los pacientes con infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (NYHA III-IV), o hipertensión descontrolada. Como consecuencia de esto, hay pocos datos

disponibles y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas condiciones.

- **Lactosa:**

Este producto contiene monohidrato de lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

- **Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:**

La enfermedad de Alzheimer moderada o grave, usualmente causa alteración de la capacidad para conducir y compromete la capacidad para utilizar maquinaria. Además, memantina tiene una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que tengan cuidado especial.

- **Embarazo:**

Memantina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

No existen datos disponibles acerca de exposición en el embarazo. Los estudios en animales indican un potencial para reducir el crecimiento intrauterino con niveles de exposición que son idénticos o ligeramente mayores que la exposición en humanos. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

- **Lactancia:**

Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna. No se sabe si memantina se excreta en la leche materna, pero tomando en cuenta la lipofilicidad de la sustancia, es probable que esto ocurra.

3.3.10. GRIDOKLINE® 75 mg

Expediente : 20038667
Radicado : 2014031445
Fecha : 19/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 09 de 2014

Página 281 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta contiene bisulfato de clopidogrel 97,875 mg equivalente a 75 mg clopidogrel base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: Angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus componentes. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de Inserto versión NCDS 04 del 26 de Septiembre de 2013.
- Aprobación de la Información para prescribir versión NCDS 04 del 26 de Septiembre de 2013

Nuevas Indicaciones: Clopidogrel está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en:

- Pacientes adultos que sufren de infarto de miocardio (desde unos cuantos días hasta menos de 35 días), accidente isquémico (desde 7 días hasta menos de 6 meses) o trastorno vascular periférico establecido,
- Pacientes adultos que sufren de síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que han sido sometidos a la colocación

de endoprótesis vascular después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA).

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes tratados en combinación con ASA que desde un punto de vista médico son elegibles, para el tratamiento de terapia trombolítica.

Nuevas Contraindicaciones: Clopidogrel está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes,
- Insuficiencia hepática severa,
- Sangrado patológico activo como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Fertilidad:

No se observó que clopidogrel altere la fertilidad en los estudios con animales.

- Embarazo:

Como no se cuenta con datos clínicos disponibles sobre la exposición a clopidogrel durante el embarazo, es preferible no utilizar clopidogrel durante el embarazo como medida de precaución.

Los estudios con animales no indican efectos adversos directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

- Lactancia:

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Como medida de precaución, no se debe continuar con la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Los estudios con animales han demostrado excreción de clopidogrel en la leche materna.

- Sangrado y trastornos hematológicos:

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas, se debe considerar de forma rápida la determinación del recuento de células sanguíneas y/u

Acta No. 09 de 2014

Página 283 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

otros análisis apropiados en cualquier momento en que los síntomas clínicos sugieran el desarrollo de sangrado durante el curso del tratamiento.

Como con otros agentes anti plaquetarios, clopidogrel deberá utilizarse con cuidado en pacientes que puedan estar en riesgo de aumento de sangrado por trauma, cirugía u otras afecciones patológicas y en pacientes que reciban tratamiento con ASA, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo los inhibidores de la COX-2.

Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a cualquier signo de sangrado incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de la intervención cardíaca invasiva o cirugía.

La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados.

Si un paciente va a ser sometido a una intervención quirúrgica programada y el efecto anti plaquetario es temporalmente no deseable, se deberá suspender el uso de clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Los pacientes deberán informar al médico y al dentista que están tomando clopidogrel antes de que cualquier cirugía sea programada y antes de tomar cualquier medicamento nuevo.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y deberá ser usado con cuidado en pacientes que tengan lesiones con propensión de sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular).

Se les deberá decir a los pacientes que puede tomar más tiempo del usual el detener el sangrado cuando están tomando clopidogrel (solo o en combinación con ASA), y que deberán reportar cualquier sangrado inusual (sitio o duración) a su médico.

- Púrpura trombocitopénica trombótica:

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente con el uso de clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con síntomas neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere de un tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis.

- Hemofilia adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después del uso de clopidogrel. En casos de aumento aislado confirmado del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT) con o sin Acta No. 09 de 2014

sangrado, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por especialistas, y clopidogrel debe suspenderse.

- Accidente cerebrovascular isquémico reciente:

Considerando la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado durante los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

- Citocromo P450C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En los pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a dosis recomendadas forma menos metabolito activo de clopidogrel y presenta un menor efecto sobre la función plaquetaria. Se encuentran disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Debido a que clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo parcialmente a través del CYP2C19, se esperaría que el uso de productos medicinales que inhiben la actividad de esta enzima ocasionarían una disminución de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Como precaución, debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

- Reacción alérgica cruzada:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a historia de hipersensibilidad a otra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel), debido a que se ha reportado reacción Alérgica cruzada entre tienopiridinas. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otras tienopiridinas deben ser monitoreados cuidadosamente buscando signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento.

- Insuficiencia Renal:

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel deberá ser utilizado con cuidado en estos pacientes.

- Insuficiencia Hepática:

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que presenten diátesis hemorrágica. Clopidogrel deberá por lo tanto ser utilizado con cuidado en esta población.

- Lactosa:

Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

- Aceite de ricino hidrogenado:

Este medicamento contiene aceite de ricino hidrogenado el cual puede causar molestias estomacales y diarrea.

- Lecitina:

Si un paciente es hipersensible a los cacahuates o a la soya, este medicamento no debe utilizarse.

La siguiente advertencia adicional aplica solo en los mercados que utilizan frascos con desecantes:

- Desecante:

Este producto está envasado en un frasco de comprimidos que contiene un desecante, el cual no debe ingerirse.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la razón por la cual se presentan formulaciones diferentes, y en caso de que se pretenda modificar la aprobada, se debe enviar evidencia de que las mismas no modifican la farmacocinética del producto.

**3.3.11. KLARICID® TABLETA 500 mg
KLARICID® OD
KLARICID® IV
KLARICID® SUSPENSIÓN 125 mg/5 mL
KLARICID®**

Expediente : 19961994 / 19934192 / 54709 / 41287 / 52435

Radicado : 2014031164

Fecha : 19/03/2014

Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Acta No. 09 de 2014

Página 286 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

- Cada tableta contiene 500 mg de claritromicina
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de claritromicina
- Cada frasco vial contiene 500 mg de claritromicina
- Cada frasco contiene 2.5 g de granulado para reconstituir de claritromicina a 100 mL
- Cada frasco contiene 5 g de granulado para reconstituir de claritromicina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta, Tableta de liberación prolongada, Polvo para reconstituir a solución inyectable, Gránulos.

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones causadas por germen sensibles a la claritromicina.

Contraindicaciones: La claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a drogas de tipo antibiótico macrólidos. La administración simultánea de la claritromicina con alguna de las siguientes drogas, está contraindicada: lovastatina, simvastatina, astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, y de la ergotamina o la dihidroergotamina.

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.
- Aprobación de Inserto R8/14 aplicable a exp. 54709, HF956R01/2014 aplicable a exp. 19934192- 19961994 , HF 980R01 2014 aplicable a exp 41287- 52435
- Aprobación de Información para prescribir CCDS: SOLID 1000297883/ Nov 2013

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a la claritromicina.

Sea complementada para cada formulación con las infecciones específicas donde dicha concentración y forma farmacéutica es aplicable, esto con el fin de evitar confusiones y que se utilice una concentración o forma farmacéutica de manera inadecuada.

Acta No. 09 de 2014

Página 287 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las indicaciones por expediente serían las siguientes:

- Klaricid 500 mg tabletas Exp: 19961994

Claritromicina 500 mg tabletas, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
 - Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
 - Claritromicina está indicado para la prevención de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menor que o igual a $100/\text{mm}^3$.
 - Tratamiento de infecciones odontogénicas
 - Claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del *H. Pylori* que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.
- Klaricid OD Tabletadas de liberación prolongada Exp: 19934192

Claritromicina 500 mg tabletas de liberación prolongada, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
- Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
- Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*

- Claritromicina está indicado para la prevención de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menor que o igual a $100/\text{mm}^3$.
 - Tratamiento de infecciones odontogénicas
- Klaricid IV, polvo liofilizado para reconstituir a solución para inyección intravenosa. Exp: 54709

Claritromicina IV, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos suceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
 - Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
- Klaricid 125mg/ 5 mL Gránulos para suspension oral. EXP: 41287

Claritromicina gránulos para suspensión oral está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos suceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
 - Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
 - Otitis media aguda
- Klaricid 250mg/5 mL Gránulos para suspension oral. EXP: 52435

Clarithromicina gránulos para suspensión oral está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
- Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
- Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
- Tratamiento de infecciones odontogénicas.

Clarithromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del *H. Pylori* que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.

La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: Astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y *torsades de pointes*.

Administración concomitante de claritromicina y los alcaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que esto puede resultar en toxicidad por ergot.

La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada.

Clarithromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del QT o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo *torsades de pointes*.

Clarithromicina no debe ser administrada a pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo QT).

Clarithromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal.

Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por CYP3A4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabiomiólisis. Precauciones).

La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de CYP3A4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina.

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Aplicable a Claritromicina 500 de Liberación inmediata:

El uso de alguna terapia antimicrobiana, como la claritromicina para tratar la infección por H. pylori puede producir resistencia selectiva al medicamento por parte del organismo.

Todas las Formulaciones

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo.

El uso a largo plazo puede, así como otros antibióticos, resultar en colonización con números incrementados de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurren superinfecciones, debe instituirse la terapia apropiada.

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se ha reportado disfunción hepática con claritromicina, incluyendo incremento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha reportado insuficiencia hepática con resultado fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades serias subyacentes y/o medicaciones concomitantes. Discontinuar la claritromicina inmediatamente si ocurren signos y síntomas de hepatitis, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede oscilar en severidad desde leve hasta amenazar la

vida. Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo la claritromicina, y puede oscilar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar a sobrecrecimiento de *C. difficile*. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que la CDAD ocurre hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe ejercer precaución en la administración del antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También se debe ejercer precaución cuando se administre claritromicina a pacientes con deterioro moderado a severo de la función renal.

Colchicina:

Ha habido reportes post-comercialización de toxicidad con la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en los pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han reportado muertes en algunos de dichos pacientes.

La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como el triazolam y el midazolam intravenoso.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debería ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia, (<50lpm) o cuando se co-administre con otros productos medicinales asociados a prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida documentada de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular.

Neumonía:

En vista de la resistencia emergente de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realice la prueba de sensibilidad cuando se prescribe

claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Cuando la neumonía es adquirida en el hospital, la claritromicina debe administrarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de leve a moderada severidad:

Estas infecciones son causadas con más frecuencia por los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen las pruebas de sensibilidad. En los casos cuando no se pueden utilizar los antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos sólo juegan un papel en ciertas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por el *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgaris y erisipelas y en casos cuando no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad sistémica con eosinofilia (DRESS, por sus siglas en inglés) debe discontinuarse inmediatamente la terapia con claritromicina y debe iniciarse urgentemente el tratamiento apropiado.

Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administra concurrentemente con medicaciones que inducen la enzima del citocromo CYP3A4.

También se debe dar atención a la posibilidad de una resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como a la lincomicina y clindamicina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado rabdomiólisis en pacientes tratados con claritromicina y estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda evitar, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas miopatía, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la CYP3A (por ejemplo fluvastatina).

Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina:

Acta No. 09 de 2014

Página 293 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El uso concomitante de claritromicina y de agentes hipoglucemiantes orales (como las sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa.

Anticoagulantes Orales:

Existe un riesgo de hemorragia seria y elevaciones significativas en la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) y tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra en combinación con warfarina. La INR y los tiempos de protrombina deben monitorearse frecuentemente cuando los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente.

Excipientes:

Aplicable a las presentaciones en gránulos para suspensión oral

Los gránulos de claritromicina suspensión oral (suspensión pediátrica) contiene sacarosa. Pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de la glucogalactosa o insuficiencia del complejo sacarasa-isomaltasano deberían tomar este medicamento.

Cuando sea formulado a pacientes diabéticos la sacarosa debe ser tenida en cuenta.

Aplicable a las tabletas de liberación prolongada

Las tabletas de Claritromicina liberación extendida contienen lactosa. En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa- isomaltasa no deberían 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 los productos de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a la claritromicina.

Sea complementada para cada formulación con las infecciones específicas donde dicha concentración y forma farmacéutica es aplicable, esto con el fin de evitar confusiones y que se utilice una concentración o forma farmacéutica de manera inadecuada.

Las indicaciones por expediente serían las siguientes:

- Klaricid[®] 500 mg tabletas Exp: 19961994

Claritromicina 500 mg tabletas, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela)
 - Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
 - Claritromicina está indicado para la prevención de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menor que o igual a 100/mm³.
 - Tratamiento de infecciones odontogénicas
 - Claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del *H. Pylori* que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.
- Klaricid[®] OD Tabletetas de liberación prolongada Exp: 19934192

Claritromicina 500 mg tabletas de liberación prolongada, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
 - Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
 - Claritromicina está indicado para la prevención de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menor que o igual a 100/mm³.
 - Tratamiento de infecciones odontogénicas
- Klaricid[®] IV, polvo liofilizado para reconstituir a solución para inyección intravenosa. Exp: 54709

Claritromicina IV, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
 - Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
- Klaricid[®] 125mg/ 5 mL Gránulos para suspensión oral. EXP: 41287

Claritromicina gránulos para suspensión oral está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

Acta No. 09 de 2014

Página 296 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
 - Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
 - Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
 - Otitis media aguda
- Klaricid® 250mg/5 mL Gránulos para suspensión oral. EXP: 52435

Claritromicina gránulos para suspensión oral está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior(por ejemplo, bronquitis, neumonía)
- Infecciones del tracto respiratorio superior(por ejemplo, faringitis, sinusitis)
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela)
- Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*
- Tratamiento de infecciones odontogénicas.

Claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del *H. Pylori* que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.

La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: Astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y *torsades de pointes*.

Administración concomitante de claritromicina y los alcaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que esto puede resultar en toxicidad por ergot.

La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada.

Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del QT o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo *torsades de pointes*.

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo QT).

Claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal.

Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por CYP3A4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. Precauciones).

La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de CYP3A4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina.

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

Nuevas Advertencias y Precauciones para todas las formulaciones:

El uso de alguna terapia antimicrobiana, como la claritromicina para tratar la infección por *H. pylori* puede producir resistencia selectiva al medicamento por parte del organismo.

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo.

La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como el triazolam y el midazolam intravenoso.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debería ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia, (<50lpm) o cuando se co-administre con otros productos medicinales asociados a prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida documentada de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular.

- Neumonía:

En vista de la resistencia emergente de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realice la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Cuando la neumonía es adquirida en el hospital, la claritromicina debe administrarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

- Infecciones de la piel y tejidos blandos de leve a moderada severidad:

Estas infecciones son causadas con más frecuencia por los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen las pruebas de sensibilidad. En los casos cuando no se pueden utilizar los antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos sólo juegan un papel en ciertas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por el *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgaris y erisipelas y en casos cuando no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad sistémica con eosinofilia (DRESS, por sus siglas en inglés) debe discontinuarse inmediatamente la terapia con claritromicina y debe iniciarse urgentemente el tratamiento apropiado.

Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administra concurrentemente con medicaciones que inducen la enzima del citocromo CYP3A4.

También se debe dar atención a la posibilidad de una resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como a la lincomicina y clindamicina.

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado rabdomiólisis en pacientes tratados con claritromicina y estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda evitar, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas miopatía, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la CYP3A (por ejemplo fluvastatina).

- Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina:

El uso concomitante de claritromicina y de agentes hipoglucemiantes orales (como las sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa.

- Anticoagulantes Orales:

Existe un riesgo de hemorragia seria y elevaciones significativas en la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) y tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra en combinación con warfarina. La INR y los tiempos de protrombina deben monitorearse frecuentemente cuando los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente.

Excipientes:

Aplicable a las presentaciones en gránulos para suspensión oral

Los gránulos de claritromicina suspensión oral (suspensión pediátrica) contiene sacarosa. Pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de la glucogalactosa o insuficiencia del complejo sacarasa-isomaltasano deberían tomar este medicamento.

Cuando sea formulado a pacientes diabéticos la sacarosa debe ser tenida en cuenta.

Aplicable a las tabletas de liberación prolongada.

Las tabletas de Claritromicina liberación extendida contienen lactosa. En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa- isomaltasa no deberían tomar este medicamento.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto y la Información para prescribir a las Advertencias aprobadas en el presente concepto y reenviar el documento para su evaluación.

**3.3.12. XOMIKLINE® 0.125 mg
XOMIKLINE® 0.25 mg
XOMIKLINE® 1 mg**

Expediente : 20042093/ 20042092 / 20042095
Radicado : 2014031449
Fecha : 19/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene pramipexol Clorhidrato monohidrato 0.125 mg, equivalente a pramipexol 0.088 mg
- Cada tableta contiene pramipexol Clorhidrato monohidrato 0.25 mg
- Cada tableta contiene pramipexol Clorhidrato 1 mg, equivalente a pramipexol 0.7 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratar los síntomas de la enfermedad de parkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (RLS).

Contraindicaciones: No tome si usted es alérgico (hipersensible) a pramipexol o a cualquiera de los componentes de las tabletas.

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
- Modificaciones de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto NCDS V03 06 de Diciembre de 2013
- Información para prescribir NCDS V03 06 de Diciembre de 2013

Nuevas Indicaciones:

Para el tratamiento de:

- Signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta los estadios tardíos cuando el efecto de levodopa desaparece o se vuelve inconsistente, y ocurren fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o “encendido - apagado”)
- Síntomas de Síndrome de piernas inquietas de moderado a severo con dosis hasta de 0.54 mg de base (0.75 mg de la sal)

Nuevas Contraindicaciones: Pramipexol está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Pacientes con Enfermedad de Parkinson e insuficiencia renal:

Acta No. 09 de 2014

Página 303 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Al prescribir pramipexol en un paciente con Enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere disminuir la dosis

- Alucinaciones:

Se sabe que las alucinaciones son un efecto secundario conocido del tratamiento con agonistas de dopamina y levodopa. Debe informarse a los pacientes que pueden presentarse alucinaciones (la mayoría visuales).

- Discinesia:

En Enfermedad de Parkinson avanzada, en combinación con el tratamiento con levodopa, puede ocurrir discinesia durante la titulación inicial de pramipexol. Si ocurre, debe disminuirse la dosis de levodopa.

- Inicio súbito de sueño y somnolencia:

Pramipexol se ha asociado con somnolencia y episodios de inicio súbito de sueño, particularmente en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Se ha reportado con poca frecuencia el inicio súbito de sueño durante las actividades diarias, en algunos casos sin darse cuenta o sin signos de advertencia. Debe informarse a los pacientes sobre esto, y recomendarles que tengan precaución al manejar u operar maquinaria durante el tratamiento con pramipexol. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o algún episodio de inicio súbito de sueño, deben evitar manejar u operar maquinaria. Además, puede considerarse disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Debido a la posibilidad de efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros productos medicinales sedantes o alcohol en combinación con pramipexol.

- Trastornos del control de impulsos:

Debe monitorearse de forma regular a los pacientes en cuanto al desarrollo de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que pueden ocurrir síntomas del comportamiento relacionados con trastornos del control de impulsos, incluyendo apuestas patológicas, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, atracones e ingesta compulsiva, en pacientes tratados con agonistas de dopamina, incluyendo pramipexol. Debe considerarse disminuir/suspender gradualmente la dosis si se desarrollan dichos síntomas.

- Pacientes con trastornos psicóticos:

Los pacientes con trastornos psicóticos solo deben ser tratados con agonistas de dopamina si los beneficios potenciales sobrepasan los riesgos. Debe evitarse la co administración de productos medicinales antipsicóticos con pramipexol.

- Monitoreo oftalmológico:

Se recomienda monitoreo oftalmológico a intervalos regulares o si se presentan anomalías de la visión.

- Enfermedad cardiovascular severa:

En caso de enfermedad cardiovascular severa, debe tenerse precaución. Se recomienda monitorear la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con el tratamiento dopaminérgico.

- Síndrome neuroléptico maligno:

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con la suspensión abrupta del tratamiento dopaminérgico.

- Empeoramiento:

Los reportes de la literatura indican que el tratamiento del Síndrome de piernas inquietas con productos medicinales dopaminérgicos, puede ocasionar empeoramiento. El empeoramiento se refiere al inicio más temprano de síntomas en las noches (o incluso en la tarde), aumento de los síntomas, y diseminación de los síntomas hasta involucrar otras extremidades. El empeoramiento se investigó de forma específica en un estudio clínico controlado durante 26 semanas. Se observó empeoramiento en 11.8% de los pacientes del grupo de pramipexol (N = 152) y en 9.4% de los pacientes del grupo placebo (N = 149). El análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta el empeoramiento, no mostró diferencias significativas entre los grupos de pramipexol y placebo.

- Enfermedad de Parkinson, Síndrome de piernas inquietas:

No se recomienda el uso de pramipexol en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

- Trastorno de Tourette:

Pramipexol no debe utilizarse en niños o adolescentes con Trastorno de Tourette, debido a que se ha observado un balance negativo de riesgo – beneficio para este trastorno.

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificaciones de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto NCDS V03 06 de Diciembre de 2013.**
- **Información para prescribir NCDS V03 06 de Diciembre de 2013.**

Nuevas Indicaciones: Para el tratamiento de:

- **Signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, sólo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta los estadios tardíos cuando el efecto de levodopa desaparece o se vuelve inconsistente, y ocurren fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o “encendido - apagado”)**
- **Síntomas de Síndrome de piernas inquietas de moderado a severo con dosis hasta de 0.54 mg de base (0.75 mg de la sal)**

Nuevas Contraindicaciones: Pramipexol está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Pacientes con Enfermedad de Parkinson e insuficiencia renal:**

Al prescribir pramipexol en un paciente con Enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere disminuir la dosis

- **Alucinaciones:**

Se sabe que las alucinaciones son un efecto secundario conocido del tratamiento con agonistas de dopamina y levodopa. Debe informarse a los pacientes que pueden presentarse alucinaciones (la mayoría visuales).

- **Discinesia:**

En Enfermedad de Parkinson avanzada, en combinación con el tratamiento con levodopa, puede ocurrir discinesia durante la titulación inicial de pramipexol. Si ocurre, debe disminuirse la dosis de levodopa.

- **Inicio súbito de sueño y somnolencia:**

Pramipexol se ha asociado con somnolencia y episodios de inicio súbito de sueño, particularmente en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Se ha reportado con poca frecuencia el inicio súbito de sueño durante las actividades diarias, en algunos casos sin darse cuenta o sin signos de advertencia. Debe informarse a los pacientes sobre esto, y recomendarles que tengan precaución al manejar u operar maquinaria durante el tratamiento con pramipexol. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o algún episodio de inicio súbito de sueño, deben evitar manejar u operar maquinaria. Además, puede considerarse disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Debido a la posibilidad de efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros productos medicinales sedantes o alcohol en combinación con pramipexol.

- **Trastornos del control de impulsos:**

Debe monitorearse de forma regular a los pacientes en cuanto al desarrollo de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que pueden ocurrir síntomas del comportamiento relacionados con trastornos del control de impulsos, incluyendo apuestas patológicas, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, atracones e ingesta compulsiva, en pacientes tratados con agonistas de dopamina, incluyendo pramipexol. Debe considerarse disminuir/suspender gradualmente la dosis si se desarrollan dichos síntomas.

- **Pacientes con trastornos psicóticos:**

Acta No. 09 de 2014

Página 307 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los pacientes con trastornos psicóticos solo deben ser tratados con agonistas de dopamina si los beneficios potenciales sobrepasan los riesgos. Debe evitarse la co administración de productos medicinales antipsicóticos con pramipexol.

- **Monitoreo oftalmológico:**

Se recomienda monitoreo oftalmológico a intervalos regulares o si se presentan anomalías de la visión.

- **Enfermedad cardiovascular severa:**

En caso de enfermedad cardiovascular severa, debe tenerse precaución. Se recomienda monitorear la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con el tratamiento dopaminérgico.

- **Síndrome neuroléptico maligno:**

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con la suspensión abrupta del tratamiento dopaminérgico.

- **Empeoramiento:**

Los reportes de la literatura indican que el tratamiento del Síndrome de piernas inquietas con productos medicinales dopaminérgicos, puede ocasionar empeoramiento. El empeoramiento se refiere al inicio más temprano de síntomas en las noches (o incluso en la tarde), aumento de los síntomas, y diseminación de los síntomas hasta involucrar otras extremidades. El empeoramiento se investigó de forma específica en un estudio clínico controlado durante 26 semanas. Se observó empeoramiento en 11.8% de los pacientes del grupo de pramipexol (N = 152) y en 9.4% de los pacientes del grupo placebo (N = 149). El análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta el empeoramiento, no mostró diferencias significativas entre los grupos de pramipexol y placebo.

- **Enfermedad de Parkinson, Síndrome de piernas inquietas:**

No se recomienda el uso de pramipexol en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

- Trastorno de Tourette:

Pramipexol no debe utilizarse en niños o adolescentes con Trastorno de Tourette, debido a que se ha observado un balance negativo de riesgo – beneficio para este trastorno.

3.3.13. PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 2014032619
Fecha : 21/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 60 mg de denosumab

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Contraindicaciones: Hipocalcemia

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
- Actualización de datos postcomercialización
- Inserto versión CDS12-IPI 02 (09 sep.2013)
- Información para prescribir versión CDS12-IPI 02 (09 sep.2013)

Nuevas indicaciones:

Osteoporosis postmenonopáusica: Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Acta No. 09 de 2014

Página 309 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal.

Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres: Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Actualización datos postcomercialización:

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo exantema, urticaria, inflamación facial, eritema y reacciones anafilácticas se reportaron en pacientes recibiendo Prolia[®].

Hipocalcemia Grave:

Se ha reportado hipocalcemia sintomática severa en pacientes con riesgo aumentado de desarrollar hipocalcemia que están recibiendo Prolia[®].

Dolor musculoesquelético:

Se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves, en pacientes recibiendo Prolia[®].

Estudios clínicos:

Tratamiento de la Osteoporosis en Hombres:

La eficacia y seguridad de Prolia[®] en el tratamiento de hombres con osteoporosis se demostró en un estudio de 1 año, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional en hombres con pérdida de masa ósea, quienes tenían una puntuación T de BMD basal entre -2.0 y -3.5 en la columna lumbar o cuello femoral. También se enrolaron hombres con una puntuación T de BMD entre -1.0 y -3.5 en la columna lumbar o cuello femoral con historia previa de fractura patológica. Se excluyeron hombres con otras enfermedades (tales como artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, y enfermedad de Paget) o con terapias que pudieran afectar el hueso.

Los 242 hombres enrolados en el estudio fluctuaron entre 31 y 84 años de edad y se randomizaron para recibir inyecciones SC ya sea de placebo (n = 121) o Prolia[®] 60 mg (n = 121) una vez cada 6 meses. Los pacientes también recibieron suplementos diarios de cuando menos 1000 mg de calcio y un mínimo de 800 UI de vitamina D.

Acta No. 09 de 2014

Página 310 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de cambio en la BMD de columna lumbar a 1 año. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el porcentaje de cambio en la BMD total de cadera, trocánter de cadera, cuello femoral, y 1/3 distal del radio a 1 año, y el cambio en los CTX al día 15.

El tratamiento con Prolia[®] aumentó significativamente la BMD a partir de la basal en la columna lumbar y todos los puntos esqueléticos medidos (fémur proximal, radio distal) a 1 año. Prolia aumentó la BMD de la columna lumbar en 4.8%, en la BMD total de cadera, en 2.0%, de trocánter de cadera un 2.3%, la BMD de cuello femoral en 2.2%, de la BMD del 1/3 distal del radio un 0.9%, en relación con placebo.

Los aumentos en BMD de la columna lumbar, total de cadera, y trocánter de cadera se observaron tan temprano como 6 meses. Prolia[®] aumentó la BMD de la columna lumbar a partir de la basal en un 94.7% de los hombres al año.

Se observaron efectos consistentes en la BMD de la columna lumbar independientemente de los valores basales de edad, raza, peso/índice de masa corporal (IMB), BMD, y nivel de recambio óseo.

Histología Ósea e Histomorfometría:

Se obtuvo por biopsia un total de 29 especímenes de cresta transilíaca de hombres con osteoporosis a los 12 meses (17 especímenes en el grupo Prolia, 12 especímenes en el grupo placebo). Las evaluaciones histológicas cualitativas mostraron una arquitectura normal, y no mostraron evidencia cualitativa de defectos en la mineralización, hueso esponjoso, o fibrosis de la médula ósea en los pacientes tratados con Prolia[®].

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Actualización de datos postcomercialización.**
- **Inserto versión CDS12-IPI 02 (04 nov.2013)**
- **Información para prescribir versión CDS12-IPI 02 (04 nov.2013)**

Nuevas indicaciones:

Osteoporosis postmenopáusica: Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal.

Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres: Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Actualización datos postcomercialización:

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo exantema, urticaria, inflamación facial, eritema y reacciones anafilácticas se reportaron en pacientes recibiendo Prolia.

Hipocalcemia Grave:

Se ha reportado hipocalcemia sintomática severa en pacientes con riesgo aumentado de desarrollar hipocalcemia que están recibiendo Prolia[®].

Dolor musculoesquelético:

Se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves, en pacientes recibiendo Prolia[®].

Estudios clínicos:

Tratamiento de la Osteoporosis en Hombres:

La eficacia y seguridad de Prolia[®] en el tratamiento de hombres con osteoporosis se demostró en un estudio de 1 año, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional en hombres con pérdida de masa ósea, quienes tenían una puntuación T de BMD basal entre -2.0 y -3.5 en la columna lumbar o cuello femoral. También se enrolaron hombres con una puntuación T de BMD entre -1.0 y -3.5 en la columna lumbar o cuello femoral con historia previa de fractura patológica. Se excluyeron hombres con otras enfermedades (tales como artritis

reumatoide, osteogénesis imperfecta, y enfermedad de Paget) o on terapias que pudieran afectar el hueso.

Los 242 hombres enrolados en el estudio fluctuaron entre 31 y 84 años de edad y se randomizaron para recibir inyecciones SC ya sea de placebo (n = 121) o Prolia[®] 60 mg (n = 121) una vez cada 6 meses. Los pacientes también recibieron suplementos diarios de cuando menos 1000 mg de calcio y un mínimo de 800 UI de vitamina D.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de cambio en la BMD de columna lumbar a 1 año. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el porcentaje de cambio en la BMD total de cadera, trocánter de cadera, cuello femoral, y 1/3 distal del radio a 1 año, y el cambio en los CTX al día 15.

El tratamiento con Prolia[®] aumentó significativamente la BMD a partir de la basal en la columna lumbar y todos los puntos esqueléticos medidos (fémur proximal, radio distal) a 1 año. Prolia aumentó la BMD de la columna lumbar en 4.8%, en la BMD total de cadera, en 2.0%, de trocánter de cadera un 2.3%, la BMD de cuello femoral en 2.2%, de la BMD del 1/3 distal del radio un 0.9%, en relación con placebo.

Los aumentos en BMD de la columna lumbar, total de cadera, y trocánter de cadera se observaron tan temprano como 6 meses. Prolia[®] aumentó la BMD de la columna lumbar a partir de la basal en un 94.7% de los hombres al año.

Se observaron efectos consistentes en la BMD de la columna lumbar independientemente de los valores basales de edad, raza, peso/índice de masa corporal (IMB), BMD, y nivel de recambio óseo.

Histología Ósea e Histomorfometría:

Se obtuvieron por biopsia un total de 29 especímenes de cresta transilíaca de hombres con osteoporosis a los 12 meses (17 especímenes en el grupo Prolia[®], 12 especímenes en el grupo placebo). Las evaluaciones histológicas cualitativas mostraron una arquitectura normal, y no mostraron evidencia cualitativa de defectos en la mineralización, hueso esponjoso, o fibrosis de la médula ósea en los pacientes tratados con Prolia[®].

3.3.14. CIMZIA[®]

Acta No. 09 de 2014

Página 313 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20014965
Radicado : 2014032250/2013019135
Fecha : 20/03/2014
Interesado : UCB Pharma S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada (1mL) de solución contiene: Certolizumab Pegol 200 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2013, numeral 3.3.9., en el sentido de informar que con base a lo requerido se evalúe los estudios clínicos del producto Rapid[®] en Artritis psoriasica (PsA) y Espondiloartritis Axial (axSpA) Espondilitis anquilosante y Espodiloartritis Axial sin evidencia radiográfica de Espondilitis anquilosante) con la finalidad de que se aprube la ampliación de indicaciones solicitadas, igualmente el inserto versión CCDSC2013-038 e información para prescribir versión CCDSC2013-038, para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia por cuanto lo presentado por el interesado sigue siendo insuficiente para demostrar una mejoría clínica relevante en las indicaciones propuestas.

Adicionalmente, la Sala solicita al usuario en las próximas solicitudes allegar la información de forma legible, para facilitar su estudio.

**3.3.15. AVASTIN[®] CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg/4mL
AVASTIN[®] CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg / 16 mL**

Acta No. 09 de 2014

Página 314 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 19956000 / 19956001
Radicado : 14028421
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene bevacizumab 100 mg
Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión y Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2A (inf).

Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metastasis no tratadas en el sistema nervioso central hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto.
- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.3., en el sentido de presentar los siguientes argumentos:

1. El glioblastoma (GBM) es la forma mas agresiva de tumor cerebral y rara vez se cura. Al momento del diagnostico el tratamiento inicial estándar consiste en la resección quirúrgica máxima, radioterapia, y quimioterapia adyuvante concomitante con temozolomida, a pesar de este estándar de tratamiento establecido, todos los pacientes

progresaran y moriran de su enfermedad, incluyendo población del estudio BO21990 (AVAGLIO).

2. La reducción del riesgo de 12% en la OS observada a favor del brazo Bv + RT/T no alcanza una estadística significativa, el hecho de que del doble de los pacientes en el brazo de PI + RT/T recibiera Bv mas que en el brazo Bv + RT/T, después de la progresión de la enfermedad puede explicar el porque no hubo una diferencia estadísticamente significativa observada en la OS. Por otra parte, los análisis exploratorios adicionales sugieren un beneficio en OS para los pacientes que no recibieron ningún tratamiento antitumoral específico después de la progresión, esta observación es crítica por dos razones:

- Este grupo no tiene el impacto potencial de confusión de crossover de Bv u otras terapias recibidas como tratamiento de rescate.
- Este subconjunto representa una proporción significativa de los pacientes en la práctica clínica que no recibieron terapia adicional después de la progresión.

3. En una enfermedad que se caracteriza por una alta carga de síntomas y la corta esperanza de vida, la mayor duración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) estables o en mejoría durante un periodo libre de progresión prolongado en el brazo de Bv es un resultado importante y clínicamente significativo para los pacientes con GBM.

4. La progresión tumoral es inevitable en GBM. La continua y lenta progresión del tumor es una regla en GBM. Por lo tanto, se debe considerar como un beneficio clínicamente significativo para los pacientes con diagnóstico reciente de GMB, los 4,4 meses adicionales de supervivencia libre de progresión alcanzados por los pacientes que recibieron Bv además de RT/T.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información y la argumentación allegadas siguen siendo insuficientes para demostrar la seguridad y eficacia en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma, al evaluar los resultados del impacto clínico, como la supervivencia global y la calidad de vida, en comparación con la terapia estándar.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. RITALINA® 10 mg COMPRIMIDOS RITALINA® 20 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA RITALINA® 30 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA RITALINA® 40 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 227970, 19930175, 19930176,19930177

Radicado : 2014022713

Fecha : 28/02/2014

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada comprimido contiene 10 mg de clorhidrato de metilfenidato.
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 20 mg de clorhidrato de metilfenidato
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 30 mg de clorhidrato de metilfenidato
- Cada capsula de liberación modificada contiene 40 mg de clorhidrato de metilfenidato

Forma farmacéutica: Tableta y Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Síndrome de déficit de atención e hiperactividad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metilfenidato o cualquiera de los excipientes, ansiedad y tensión, agitación e hipertiroidismo. enfermedades cardiovasculares preexistentes, como hipertensión arterial grave, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, miocardiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos). Durante el tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa (MAO), o en un plazo de un mínimo de 2 semanas después de suspender la administración de dichos fármacos debido al riesgo de crisis hipertensiva. Glaucoma, feocromocitoma; diagnóstico o antecedentes familiares de síndrome de gilles de la tourette. Lactancia.

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

Acta No. 09 de 2014

Página 317 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Nuevas Reacciones adversas
- Nueva Dosificación
- Aprobación de Inserto versión 2013-PSB/GLC-0662-s de 07 de enero de 2014
- Aprobación de la Información para prescribir versión 2013-PSB/GLC-0662-s de 07 de enero de 2014

En reacciones adversas se incluye:

También es muy frecuente la falta de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes, suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

En Interacciones incluir:

Uso con anestésicos:

Existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía.

En mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en edad de procrear:

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres en edad de procrear.

Embarazo:

La experiencia de uso de metilfenidato en mujeres embarazadas es insuficiente. Ritalina no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratígeno en el conejo.

Fecundidad:

No se dispone de datos sobre el efecto del metilfenidato en la fecundidad. El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras.

En estudios clínicos:

Acta No. 09 de 2014

Página 318 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adultos con TDAH:

La eficacia y la seguridad a largo plazo de Ritalina LA en pacientes adultos se evaluaron adicionalmente en un estudio de ampliación (RIT124D2302E1), sin enmascaramiento, de 26 semanas de duración, en el que participaron 298 pacientes adultos con TDAH. Si se combinan todos los pacientes de ambos estudios, 354 pacientes siguieron recibiendo Ritalina LA durante > 6 meses, y 136 pacientes durante > 12 meses.

El perfil toxicológico de Ritalina LA se mantuvo invariable al aumentar la duración del tratamiento de los pacientes adultos con TDAH. El perfil toxicológico observado en el estudio (RIT124D2302E1) fue similar al observado en el estudio (RIT124D2302). En dicho estudio de ampliación no se observaron acontecimientos adversos inesperados (graves o de otro tipo) y los acontecimientos adversos que se observaron con frecuencia eran los que cabía esperar y se asocian a la actividad del fármaco.

Además, el tratamiento con Ritalina LA durante el estudio demostró permanentemente su eficacia clínica cuando se usaron las escalas de autoevaluación (SDS) y las escalas valoradas por médicos (a saber, DSM-IV ADHD RS, CGI-I y CGI-S). Los resultados favorecieron siempre al tratamiento con Ritalina LA en todas las evaluaciones. A juzgar por la diferencia media de puntuación total de -7,2 puntos en la DSM-IV ADHD y de -4,8 puntos en la SDS con respecto al valor inicial del estudio de ampliación, los pacientes siguieron mostrando mejoras sintomáticas y una disminución de la disfunción en todo el estudio.

En datos sobre toxicidad preclínica:

Toxicidad para la función reproductora:

El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras que recibieron el fármaco con los alimentos en un estudio de reproducción continuo de 18 semanas. El estudio se realizó a lo largo de dos generaciones de ratones que recibieron continuamente dosis de hasta 160 mg de metilfenidato/kg/día (aprox. 90 veces mayores que la DHMR en mg/kg).

Cuando el metilfenidato se administró a ratas durante la preñez y la lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces mayores que la DHMR en mg/kg), se observó un menor aumento de peso en las crías con la dosis mayor, pero ningún otro efecto en el desarrollo posnatal.

En Carcinogenia:

Se piensa que los hepatoblastomas podrían deberse a mecanismos no genotóxicos, por ejemplo, a una mayor proliferación de células hepáticas. Ello puede explicar el aumento del peso del hígado observado en este estudio de carcinogénesis en ratones.

El metilfenidato no produjo ningún aumento de tumores en un estudio vitalicio de carcinogénesis efectuado en ratas F344; la mayor dosis usada fue de unos 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces superior a la DHMR en mg/kg).

En Genotoxicidad:

Con el metilfenidato se observó un número elevado de intercambios de cromátidas hermanas y de aberraciones cromosómicas en un estudio realizado de células de ovario de hámster chino (CHO) *in vivo*. No obstante, no se observaron efectos genotóxicos en muchos otros ensayos: ni efectos mutágenos en tres ensayos *in vitro* (prueba de Ames de retromutaciones, prueba de mutación clásica en linfoma del ratón, prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos), ni signos de acción clastogénica o aneuploidogénica en dos pruebas de micronúcleos en médula ósea del ratón *in vivo* en dosis de hasta 250 mg/kg, en uno de esos estudios se usaron ratones B6C3F1 de la misma raza que mostraron tumores hepáticos en los bioensayos de cáncer. Además, no se observó poder genotóxico alguno en los análisis de mutación cil en hígado y de micronúcleos en reticulocitos periféricos de ratones *Big Blue*, de micronúcleos en reticulocitos de sangre periférica, de mutaciones HPRT y de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica de macacos de la India, de mutaciones en el locus *Pig A*, de ratas juveniles, de las frecuencias de reticulocitos micronucleados en sangre y de las lesiones del ADN en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas machos adultos que recibieron el fármaco durante 28 días seguidos, ni tampoco en los análisis de micronúcleos en eritrocitos de la sangre periférica del ratón.

En toxicidad en animales juveniles:

En un estudio convencional realizado en ratas juveniles, el metilfenidato se administró oralmente en dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 9 semanas, desde el día 7 hasta la semana 10 después del parto cubriendo todo el período de madurez sexual. Cuando los animales fueron analizados en la adultez (semanas 13–14 después del parto), se observó una menor actividad locomotora espontánea en los machos y hembras que habían recibido por lo menos 50 mg/kg/día, así como un déficit en la adquisición de una facultad de aprendizaje concreta en las hembras expuestas a la mayor dosis de 100 mg/kg/día (aprox. 58 veces superior a la DHMR en mg/kg). Se desconoce la importancia clínica de este descubrimiento.

Nueva dosificación:

Poblaciones especiales:

Disfunción renal: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática

Pacientes geriátricos: No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años.

En modo de administració: Comprimidos: se pueden tomar con o sin alimentos.

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

- Nuevas Reacciones adversas
- Nueva Dosificación

En reacciones adversas se incluye:

También es muy frecuente la falta de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes, suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

En Interacciones incluir:

Uso con anestésicos:

Existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía.

En mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en edad de procrear:

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres en edad de procrear.

Embarazo:

La experiencia de uso de metilfenidato en mujeres embarazadas es insuficiente. Ritalina no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratogénico en el conejo.

Fecundidad:

No se dispone de datos sobre el efecto del metilfenidato en la fecundidad. El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras.

En estudios clínicos:

Adultos con TDAH:

La eficacia y la seguridad a largo plazo de Ritalina LA en pacientes adultos se evaluaron adicionalmente en un estudio de ampliación (RIT124D2302E1), sin enmascaramiento, de 26 semanas de duración, en el que participaron 298 pacientes adultos con TDAH. Si se combinan todos los pacientes de ambos estudios, 354 pacientes siguieron recibiendo Ritalina LA durante > 6 meses, y 136 pacientes durante > 12 meses.

El perfil toxicológico de Ritalina LA se mantuvo invariable al aumentar la duración del tratamiento de los pacientes adultos con TDAH. El perfil toxicológico observado en el estudio (RIT124D2302E1) fue similar al observado en el estudio (RIT124D2302). En dicho estudio de ampliación no se observaron acontecimientos adversos inesperados (graves o de otro tipo) y los acontecimientos adversos que se observaron con frecuencia eran los que cabía esperar y se asocian a la actividad del fármaco.

Además, el tratamiento con Ritalina LA durante el estudio demostró permanentemente su eficacia clínica cuando se usaron las escalas de autoevaluación (SDS) y las escalas valoradas por médicos (a saber, DSM-IV ADHD RS, CGI-I y CGI-S). Los resultados favorecieron siempre al tratamiento con Ritalina LA en todas las evaluaciones. A juzgar por la diferencia media de puntuación total de -7,2 puntos en la DSM-IV ADHD y de -4,8 puntos en la SDS con respecto al valor inicial del estudio de ampliación, los pacientes siguieron mostrando mejoras sintomáticas y una disminución de la disfunción en todo el estudio.

En datos sobre toxicidad preclínica:

Toxicidad para la función reproductora:

El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras que recibieron el fármaco con los alimentos en un estudio de reproducción continuo de 18 semanas. El estudio se realizó a lo largo de dos generaciones de ratones que recibieron continuamente dosis de hasta 160 mg de metilfenidato/kg/día (aprox. 90 veces mayores que la DHMR en mg/kg).

Cuando el metilfenidato se administró a ratas durante la preñez y la lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces mayores que la DHMR en mg/kg), se observó un menor aumento de peso en las crías con la dosis mayor, pero ningún otro efecto en el desarrollo posnatal.

En Carcinogenia:

Se piensa que los hepatoblastomas podrían deberse a mecanismos no genotóxicos, por ejemplo, a una mayor proliferación de células hepáticas. Ello puede explicar el aumento del peso del hígado observado en este estudio de carcinogenia en ratones.

El metilfenidato no produjo ningún aumento de tumores en un estudio vitalicio de carcinogenia efectuado en ratas F344; la mayor dosis usada fue de unos 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces superior a la DHMR en mg/kg).

En Genotoxicidad:

Con el metilfenidato se observó un número elevado de intercambios de cromátides hermanas y de aberraciones cromosómicas en un estudio realizado de células de ovario de hámster chino (CHO) *in vivo*. No obstante, no se observaron efectos genotóxicos en muchos otros ensayos: ni efectos mutágenos en tres ensayos *in vitro* (prueba de Ames de retromutaciones, prueba de mutación clásica en linfoma del ratón, prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos), ni signos de acción clastogena o aneuploidogena en dos pruebas de micro núcleos en medula ósea del ratón *in vivo* en dosis de hasta 250 mg/kg, en uno de esos estudios se usaron ratones B6C3F1 de la misma raza que muestran tumores hepáticos en los bioensayos de cáncer. Además, no se observó poder genotóxico alguno en los análisis de mutación CII en hígado y de micro núcleos en reticulocitos periféricos de ratones *Big Blue*, de micro núcleos en reticulocitos de sangre periférica, de mutaciones HPRT y de aberraciones cromosómicas en

linfocitos de sangre periférica de macacos de la india, de mutaciones en el locus *Pig A*, de ratas juveniles, de la frecuencias de reticulocitos micro nucleados en sangre y de las lesiones del ADN en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas machos adultas que recibieron el fármaco durante 28 días seguidos, ni tampoco en los análisis de micro núcleos en eritrocitos de la sangre periférica del ratón.

En toxicidad en animales juveniles:

En un estudio convencional realizado en ratas juveniles, el metilfenidato se administró oralmente en dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 9 semanas, desde el día 7 hasta la semana 10 después del parto cubriendo todo el período de madurez sexual. Cuando los animales fueron analizados en la adultez (semanas 13–14 después del parto), se observó una menor actividad locomotora espontánea en los machos y hembras que habían recibido por lo menos 50 mg/kg/día, así como un déficit en la adquisición de una facultad de aprendizaje concreta en las hembras expuestas a la mayor dosis de 100 mg/kg/día (aprox. 58 veces superior a la DHMR en mg/kg). Se desconoce la importancia clínica de este descubrimiento.

Nueva dosificación:

Poblaciones especiales:

Disfunción renal: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática

Pacientes geriátricos: No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años.

En modo de administracion: Comprimidos: Se pueden tomar con o sin alimentos.

En cuanto al Inserto y la Información para Prescribir, la Sala considera que el interesado debe especificar que la dosis máxima es de 60 mg y en Advertencias el riesgo de Priapismo.

3.4.2. TRILEPTAL[®] 300 mg COMPRIMIDOS TRILEPTAL[®] 600 mg COMPRIMIDOS

Acta No. 09 de 2014

Página 324 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 19908543 / 19908545
Radicado : 2014025164
Fecha : 06/03/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 300 mg de oxcarbazepina
Cada comprimido contiene 600 mg de oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Trileptal está indicado para el tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los tipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico clónicas generalizadas en adultos y niños partir de 1 mes de edad.

Trileptal está indicado como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Trileptal puede reemplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de inserto/ Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014.
- Aprobación de la Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Acta No. 09 de 2014

Página 325 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad:

Durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal®. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal®, se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal®.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica. En general, Trileptal debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.

- Efectos dermatológicos:

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens–Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal. Si un paciente tratado con Trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

- Farmacogenómica:

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

- Asociación con el alelo *B*1502* del HLA:

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *B*1502* en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo *B*1502* corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo *B*1502* oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo *B*1502* es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo *B*1502* antes de iniciar un tratamiento con Trileptal®. Trileptal® no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de *B*1502* ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo *B*1502* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de *B*1502*, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de *B*1502* o que ya utilizan Trileptal®, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del *B*1502*.

- Asociación con el alelo *A*3101* del HLA:

El alelo *A*3101* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el *A*3101* se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave PEGA y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo *A*3101* en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del *A*3101*.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del *B*1502* que reciban Trileptal no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del *A*3101* que reciban Trileptal no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de

antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedición, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

- Información para los profesionales sanitarios:

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo *B*1502* del HLA, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *B*1502* y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo *A*3101* del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *A*3101* y es negativa si no se detecta ninguno.

- Riesgo de agravamiento de las convulsiones:

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®.

- Hiponatremia:

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/L, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido).

En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal, debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio. La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

- Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal[®], especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

- Función hepática:

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal[®]. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave.

- Función renal:

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal[®], especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis.

- Efectos hemáticos:

Desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal[®]. Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, comedicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

- Ideas de suicidio y conductas suicidas:

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

- Interacciones:

Anticonceptivos hormonales: Se debe advertir a las mujeres en edad de procrear que el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos. Durante el tratamiento con Trileptal[®], se recomienda utilizar formas anticonceptivas adicionales de naturaleza no hormonal.

- Bebidas alcohólicas:

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Trileptal[®], pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

- Efectos de la retirada:

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal[®] debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

- Conducción y uso de máquinas:

Con el uso de Trileptal[®] se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

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

- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**

- Inserto/ Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014. (versión del documento)
- Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014. (versión del documento)

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad:

Durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal®. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal®, se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal®.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica. En general, Trileptal debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.

- Efectos dermatológicos:

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens–Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal®. Si un paciente tratado con Trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

- **Farmacogenómica:**

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

- **Asociación con el alelo *B*1502* del HLA:**

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *B*1502* en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo *B*1502* corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo *B*1502* oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo *B*1502* es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo *B*1502* antes de iniciar un tratamiento con Trileptal®. Trileptal® no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de *B*1502* ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo *B*1502* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de *B*1502*, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de *B*1502* o que ya utilizan Trileptal, pues el

riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del *B*1502*.

- Asociación con el alelo *A*3101* del HLA:

El alelo *A*3101* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el *A*3101* se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave PEGA y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo *A*3101* en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del *A*3101*.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B^*1502 que reciban Trileptal no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del A^*3101 que reciban Trileptal no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedición, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

- Información para los profesionales sanitarios:

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B^*1502 del HLA, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B^*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A^*3101 del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A^*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

- Riesgo de agravamiento de las convulsiones:

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®.

- Hiponatremia:

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/L, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido).

En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a

determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal[®], debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal[®], se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio. La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

- **Hipotiroidismo:**

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal[®], especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

- **Función hepática:**

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal[®]. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave.

- **Función renal:**

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal[®], especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis.

- **Efectos hemáticos:**

Desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal. Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, comedición), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

- **Ideas de suicidio y conductas suicidas:**

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

- **Interacciones:**

Anticonceptivos hormonales: Se debe advertir a las mujeres en edad de procrear que el uso simultáneo de Trileptal[®] con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos. Durante el tratamiento con Trileptal[®], se recomienda utilizar formas anticonceptivas adicionales de naturaleza no hormonal.

- **Bebidas alcohólicas:**

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Trileptal[®], pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

- **Efectos de la retirada:**

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal® debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

- **Conducción y uso de máquinas:**

Con el uso de Trileptal® se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

3.4.3. TRILEPTAL® 6 % SUSPENSION

Expediente : 1980885
Radicado : 2014025161
Fecha : 06/03/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 60 mg de oxcarbazepina.

Forma farmacéutica: Suspensión oral.

Indicaciones: Tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tonicoclónicas generalizadas en adultos y niños a partir de 1 mes de edad. Como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario. Puede reemplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

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

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

Acta No. 09 de 2014

Página 338 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de inserto/ Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014.
- Aprobación de la Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad:

Durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal[®]. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal[®], se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal[®].

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica. En general, Trileptal[®] debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.

- Efectos dermatológicos:

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens–Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal[®]. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal[®] tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal[®]. Si un paciente tratado con Trileptal[®] presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

- Farmacogenómica:

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

- Asociación con el alelo *B*1502* del HLA:

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *B*1502* en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo *B*1502* corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo *B*1502* oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo *B*1502* es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo *B*1502* antes de iniciar un tratamiento con Trileptal. Trileptal no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de *B*1502* ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo *B*1502* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de *B*1502*, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente

aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de *B*1502* o que ya utilizan Trileptal[®], pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del *B*1502*.

- Asociación con el alelo *A*3101* del HLA:

El alelo *A*3101* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el *A*3101* se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave PEGA y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo *A*3101* en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del *A*3101*.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del *B*1502* que reciban Trileptal® no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del *A*3101* que reciban Trileptal® no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

- Información para los profesionales sanitarios:

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo *B*1502*, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *B*1502* y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo *A*3101* del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *A*3101* y es negativa si no se detecta ninguno.

- Riesgo de agravamiento de las convulsiones:

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®.

- Hiponatremia:

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/L, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido).

En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal, debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio. La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

- Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal®, especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

- Función hepática:

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal®. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave.

- Función renal:

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal[®], especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis.

- Efectos hemáticos:

Desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal[®]. Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, comedición), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

- Ideas de suicidio y conductas suicidas:

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

- Interacciones:

Anticonceptivos hormonales: Se debe advertir a las mujeres en edad de procrear que el uso simultáneo de Trileptal[®] con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos. Durante el tratamiento con Trileptal[®], se recomienda utilizar formas anticonceptivas adicionales de naturaleza no hormonal.

- Bebidas alcohólicas:

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Trileptal[®], pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

- Efectos de la retirada:

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal[®] debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

Conducción y uso de máquinas

Con el uso de Trileptal se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

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

- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto/ Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014. (versión del documento)**
- **Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0639-s de 7 de Enero de 2014. (versión del documento)**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **Hipersensibilidad:**

Durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal[®]. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal[®], se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal[®].

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica. En general, Trileptal® debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.

- Efectos dermatológicos:

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens–Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal®. Si un paciente tratado con Trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

- Farmacogenómica:

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

- Asociación con el alelo *B*1502* del HLA:

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *B*1502* en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo *B*1502* corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo *B*1502* oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias. Se

han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo *B*1502* es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo *B*1502* antes de iniciar un tratamiento con Trileptal®. Trileptal® no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de *B*1502* ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo *B*1502* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de *B*1502*, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de *B*1502* o que ya utilizan Trileptal®, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del *B*1502*.

- Asociación con el alelo *A*3101* del HLA:

El alelo *A*3101* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU.

y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el *A*3101* se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave PEGA y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo *A*3101* en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Trileptal[®], pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del *A*3101*.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del *B*1502* que reciban Trileptal[®] no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del *A*3101* que reciban Trileptal[®] no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de éste alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

- Información para los profesionales sanitarios:

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo *B*1502*, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se

detectan uno o dos alelos *B*1502* y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo *A*3101* del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *A*3101* y es negativa si no se detecta ninguno.

- Riesgo de agravamiento de las convulsiones:

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®.

- Hiponatremia:

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/L, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido).

En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal®, debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención

de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio. La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

- **Hipotiroidismo:**

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal, especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

- **Función hepática:**

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal[®]. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave.

- **Función renal:**

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal[®], especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis.

- **Efectos hemáticos:**

Desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal[®]. Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, comedicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

- **Ideas de suicidio y conductas suicidas:**

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

- **Interacciones:**

Anticonceptivos hormonales: Se debe advertir a las mujeres en edad de procrear que el uso simultáneo de Trileptal® con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos. Durante el tratamiento con Trileptal®, se recomienda utilizar formas anticonceptivas adicionales de naturaleza no hormonal.

- **Bebidas alcohólicas:**

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Trileptal, pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

- **Efectos de la retirada:**

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal® debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

Conducción y uso de máquinas

Con el uso de Trileptal® se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de

umento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

3.4.4. EVICEL® SELLANTE DE FIBRINA HUMANA

Expediente : 20016974

Radicado : 2013019087

Fecha : 2014/03/20

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos Y Productos Biológicos.

Composición:

Vial (1) 70 mg/ mL de Fibrinogeno Cuagulable (50 -90) mg/ mL

Vial (2) 1000 IU/mLde Trombina Humana (800 - 1200) IU /mL

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación.

Indicaciones: Evicel se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis. Evicel también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular.

Contraindicaciones: Evicel no debe ser aplicado por vía intravascular. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia: Por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que, a criterio médico, el balance riesgo / beneficio sea favorable. La aplicación atomizada de Evicel® no debe usarse en procedimientos endoscópicos.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones aprobadas en el Acta No. 19 del 2013 numeral 3.4.2, debido a que no es claro cuáles son las que quedarán definitivamente en el Registro Sanitario al referir solo la inclusión de una contraindicación y no las que solicita el usuario mediante el radicado No. 2013019087, por lo que el grupo de registros sanitarios interpretó la adición a las contraindicaciones vigentes (aprobadas en Acta No. 33 del 27 de julio de 2011 numeral 3.4.9.) en ese momento y no la adición

Acta No. 09 de 2014

Página 352 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

a las contraindicaciones solicitadas en el radicado No. 2013019087 a Comisión Revisora, en consecuencia se utilizó la interpretación anterior para la negación de los artes de material de empaque donde se incluyen las contraindicaciones solicitadas por el usuario en el radicado inicial y el cual es objeto del recurso de reposición con radicado No. 2014009167 del 30/01/2014, donde argumenta que las contraindicaciones de los artes negados cumplen con lo conceptualizado en el acta No. 19 del 2013 numeral 3.4.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, son:

Contraindicaciones: Evicel® no debe ser aplicado por vía intravascular. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. La aplicación atomizada de Evicel® no debe usarse en procedimientos endoscópicos

Precauciones: No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

3.4.5. OPTIMARK® 0.5 mmol/mL

Expediente : 19912698
Radicado : 2014025336
Fecha : 07/03/2014
Interesado : Mallinckrodt Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de solución contiene 330.90 mg de gadoversetamida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central, en los pacientes que presentan barrera hematoencefálica anormal o vascularidad anormal del cerebro, columna vertebral y tejidos asociados, igualmente está indicado para usarse con la RMN del hígado para proporcionar realce por medio de contraste y facilitar la visualización de las lesiones hepáticas en pacientes en los que de acuerdo con la tomografía computarizada haya una fuerte sospecha de anomalías hepáticas estructurales.

Contraindicaciones: La inyección Optimark® está contraindicada en pacientes con reacciones alérgicas o hipersensibilidad al gadolinio, versetamida o cualquiera de los ingredientes inertes, pacientes que estén en riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (NFS). Los agentes de contraste con base en gadolinio aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (NFS) en pacientes con insuficiencia renal severa crónica o aguda (tasa de filtración glomerular $<30 \text{ mL/min./1.73m}^2$) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier severidad debido a síndrome hepato-renal o en el periodo de trasplante de hígado perio-operativo.

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.
- Actualización de la experiencia posterior a la comercialización.
- Aprobación del Inserto versión No. MKR 1177090813 Revised 08/2013

Nuevas Reacciones Adversas: Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF) Reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmo y edema laríngeo/ faríngeo y convulsiones.

Experiencia posterior a la comercialización: se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de OptiMARK® posterior a la aprobación. Debido a que el informe de estas reacciones lo hace una población de tamaño incierto de forma voluntaria, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con OptiMARK®. Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF); reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmo y edema laríngeo/faríngeo y convulsiones.

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.**
- **Actualización de la experiencia posterior a la comercialización.**
- **Inserto versión No. MKR 1177090813 Revised 08/2013.**

Nuevas Reacciones Adversas: Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF) Reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmo y edema laríngeo/ faríngeo y convulsiones.

Experiencia posterior a la comercialización: se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de OptiMARK[®] posterior a la aprobación. Debido a que el informe de éstas reacciones lo hace una población de tamaño incierto de forma voluntaria, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con OptiMARK[®]. Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF); reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmo y edema laríngeo/faríngeo y convulsiones.

**3.4.6. NIFLAMIN[®] PL CAPSULAS 7,5 mg
NIFLAMIN[®] PL CAPSULAS 7,5 mg
NIFLAMIN[®] PL FORTE 15 mg
NIFLAMIN[®] PL FORTE 15 mg**

Expediente : 215127 / 20056776 / 20056777 / 215109
Radicado : 2014028335
Fecha : 13/03/2014
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada cápsula contiene 7.5 mg de meloxicam.
Cada cápsula contiene 15 mg de meloxicam.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide, indicado en tratamiento sintomático de artritis reumatoide, en osteoartritis doloroso (artrosis, en enfermedad articular degenerativa).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Puede existir sensibilización cruzada con el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera ácido péptico, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa no dializada, niños menores de 15 años, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en problemas gastrointestinales o que estén recibiendo anticoagulantes. Debe suspenderse su uso si ocurre ulceración péptica o sangrado gastrointestinal. Abierto sangrado gastrointestinal, reciente sangrado cerebrovascular y otras alteraciones de sangrado, falla cardíaca severa no controlada. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico,

Acta No. 09 de 2014

Página 355 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

antecedentes de enfermedad ácido péptica. 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 acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria cirugía de derivación arterial coronaria (by-pass), enfermedad cerebrovascular. Tercer trimestre de embarazo, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados e hiperlipidemia. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de las nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias, las cuales figuraran de la siguiente manera:

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad al medicamento, puede existir sensibilización cruzada con el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera ácido péptica, insuficiencia hepática severa, insuficiencia hepática moderada, insuficiencia renal severa no dializada, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min), niños menores de 12 años, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con problemas gastrointestinales ó que estén recibiendo anticoagulantes. Debe suspenderse su uso si ocurre ulceración péptica ó sangrado gastrointestinal abierto, sangrado gastrointestinal reciente, sangrado cerebrovascular u otras alteraciones de sangrado. Falla cardíaca severa no controlada, broncoespasmo, rinitis alérgica, pólipos nasales y edema angioneurótico, antecedentes de enfermedad ácido péptica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular.

Tercer trimestre de embarazo, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados y hiperlipidemia. Eviste tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para los productos de la referencia:

Acta No. 09 de 2014

Página 356 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad al medicamento, puede existir sensibilización cruzada con el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera ácido péptica, insuficiencia hepática severa, insuficiencia hepática moderada, insuficiencia renal severa no dializada, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min), niños menores de 12 años, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con problemas gastrointestinales ó que estén recibiendo anticoagulantes. Debe suspenderse su uso si ocurre ulceración péptica ó sangrado gastrointestinal abierto, sangrado gastrointestinal reciente, sangrado cerebrovascular u otras alteraciones de sangrado. Falla cardiaca severa no controlada, broncoespasmo, rinitis alérgica, pólipos nasales y edema angioneurótico, antecedentes de enfermedad ácido péptica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular.

Tercer trimestre de embarazo, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados y hiperlipidemia. Evite tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

3.4.7. TELZIR® TELZIR® SUSPENSION

Expediente : 19991050 / 19949247
Radicado : 2014030402
Fecha : 18/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada mL de suspensión oral contiene fosamprenavir cálcico 61 mg equivalente a 50 mg de fosamprenavir.
- Cada tableta contiene fosamprenavir cálcico equivalente a 700 mg de fosamprenavir.

Acta No. 09 de 2014

Página 357 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Suspensión oral y Tableta.

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Tabletas y suspensión oral:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir®/Ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil. Si la formulación telzir® se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona.

La formulación telzir® no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Interacciones.
- Modificación de Reacciones adversas.

Acta No. 09 de 2014

Página 358 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Aprobación del Inserto versión GDS24/IP118 de fecha 22 de Noviembre de 2013
- Aprobación de la Información para prescribir versión GDS24/IP118 de fecha 22 de Noviembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir[®] no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir[®]/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Si la formulación Telzir[®] se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación Telzir[®] no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Nuevas Advertencias y Precauciones

- Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir[®], o cualquier otra terapia antirretrovírica actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovíricas actuales, incluyendo Telzir[®], prevengan el

riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir® contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir®. En estudios fundamentales realizados con Telzir®, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir®, frente a aquellos que recibieron Telzir® y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación Telzir® debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir® en niños menores de 4 semanas.

El uso de Telzir® con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal:

La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir® con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir® con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir® y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir® y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir® (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Inhibidores de la proteasa del virus de la Hepatitis C (HCV por sus siglas en Inglés):

Inhibidores de la proteasa del HCV tienen similitud estructural con inhibidores de la proteasa del HIV, y hay evidencia que sugiere que comparten rutas metabólicas comunes. La co-administración de Telzir® con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio a amprenavir y telaprevir, con la posibilidad de que haya concentraciones sub-terapéuticas. No se recomienda la co-administración de Telzir® con ritonavir y telaprevir.

Se ha reportado interacción farmacocinética entre boceprevir y algunos inhibidores de la proteasa del HIV en combinación con ritonavir, derivando en concentraciones disminuidas de los inhibidores de la proteasa del HIV, y, en algunos casos, disminución en las concentraciones de boceprevir. Aunque no se ha estudiado la co-administración de Telzir® con ritonavir y boceprevir, es posible una interacción similar, por lo tanto, no se recomienda la co-administración.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de Telzir® con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo

de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear Telzir® en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir® con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir® y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir®. Sería de esperarse que el uso concomitante de Telzir® con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con Telzir®. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al

administrar este medicamento junto con Telzir[®] y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir[®] con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir[®], ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir[®] y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir[®] y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas:

La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir[®]. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir[®] debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos:

Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción.

Acta No. 09 de 2014

Página 363 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiperglucemia:

Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal:

La terapia antirretrovírica de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de Lípidos:

El tratamiento con Telzir[®] ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir[®] y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmunitaria:

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es

mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Suspensión oral:

La formulación Telzir® en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Nueva dosificación:

Un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH debe iniciar la terapia.

Dosis bajas de ritonavir pueden aumentar el perfil farmacocinético de amprenavir. No se recomienda usar dosis combinadas de Telzir® con ritonavir más altas que las recomendadas. Las dosis orales recomendadas para Telzir®, solo, o en combinación con ritonavir, se dan mas adelante.

La administración de Telzir®, una vez al día, con o sin dosis bajas de ritonavir, no se recomienda en pacientes adultos que ya hayan recibido inhibidores de la proteasa.

No se recomienda la administración de fosamprenavir sin el agregado de una dosis baja de ritonavir en pacientes pediátricos y adolescentes que hayan recibido previamente terapia antirretroviral.

Telzir se administra oralmente.

- Adultos (18 años de edad o mayores)

Tabletas:

Las tabletas de Telzir® pueden tomarse con o sin alimentos.

La formulación Telzir® también se encuentra disponible en suspensión oral, para emplearse en adultos que no puedan deglutir tabletas.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previamente:

1400 mg de Telzir®, administrados dos veces al día (sin ritonavir)

Acta No. 09 de 2014

Página 365 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 100 mg de ritonavir una vez al día

700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

Pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa 700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Suspensión oral:

La formulación Telzir[®] también se encuentra disponible en tabletas recubiertas de 700 mg

Los adultos deben tomar la suspensión oral sin alimentos y con el estómago vacío. Agite el frasco antes de usarlo.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previamente:

1400 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día (sin ritonavir)

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 100 mg de ritonavir una vez al día

700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

Pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa:

700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

- Lactantes, Niños y Adolescentes (de 4 semanas* a 17 años de edad)

*Telzir® con ritonavir debe administrarse solamente a lactantes nacidos en la semana 38 o más de gestación y 28 días cumplidos de edad post-natal.

Tabletas:

La suspensión oral de Telzir® es la formulación recomendada para la dosificación más exacta basada en el peso corporal en niños.

El régimen para adultos con Telzir® tabletas, 1400 mg, administrados dos veces al día, puede prescribirse a pacientes pediátricos, que no hayan recibido tratamiento previamente, que pesen mínimo 47 kg y que puedan deglutir tabletas enteras.

El régimen para adultos con 700 mg dos veces al día, mas 100 mg de ritonavir dos veces al día, para pacientes que no hayan recibido inhibidores de proteasa, o pacientes que ya hayan recibido tratamiento, puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 39 kgs y puedan deglutir tabletas enteras. Cápsulas de 100 mg de Ritonavir pueden prescribirse a niños y adolescentes tomando la suspensión oral de Telzir®, que pesen mínimo 33 kgs y pueden deglutir las cápsulas enteras.

Las tabletas pueden ser administradas con o sin alimento.

Suspensión oral:

La suspensión oral de Telzir® es la formulación recomendada para la dosificación más exacta, basada en el peso corporal en niños.

Los pacientes pediátricos deben tomar la suspensión oral con alimentos. Agite la botella antes de usar. Si se presenta vómito dentro de los 30 minutos posteriores a la ingesta, debe repetirse la administración.

Las dosis recomendadas de Telzir® suspensión oral, solo o en combinación con ritonavir, es como sigue.

Tabla 1: Dosis Recomendadas para Pacientes Pediátricos

Población de Pacientes	Edad	Régimen de Dosificación – Dos veces al día	
		TELZIR**	TELZIR / Ritonavir†
No han recibido tratamiento antirretroviral	4 semanas*	NA	TELZIR 45 mg/kg Ritonavir 7 mg/kg
	<2 años	2 - 30 mg/kg	TELZIR 30 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	2 - <3 años	30 mg/kg	TELZIR 23 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	3 - <6 años	30 mg/kg	TELZIR 18 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
Ya recibieron tratamiento antirretroviral	4 semanas*	NA	TELZIR 45 mg/kg Ritonavir 7 mg/kg
	<2 años	2 - <3 años NA	TELZIR 30 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	2 - <3 años	3 - <6 años NA	TELZIR 23 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	3 - <6 años	= 6 años NA	TELZIR 18 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg

*Telzir® con ritonavir debe administrarse solamente a lactantes nacidos en la semana 38 o más de gestación y 28 días cumplidos de edad post-natal.

** La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos. El régimen para adultos con Telzir® tabletas, 1400 mg administrados dos veces al día puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 47 kg y que pueden deglutir tabletas enteras.

† La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos. Cuando se administra en combinación con ritonavir, Telzir® tabletas puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 39 kg y que pueden deglutir las tabletas enteras.

Tabletas y suspensión oral:

- Niños (menores de 4 semanas de edad):
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Telzir® en esta población de pacientes.

Acta No. 09 de 2014

Página 368 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Pacientes de edad avanzada:**
No se ha estudiado la farmacocinética del fosamprenavir en pacientes mayores de 65 años de edad.
- **Insuficiencia renal:**
No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de Telzir® en los pacientes con insuficiencia renal.
- **Insuficiencia hepática:**
En el ser humano, el fosamprenavir se convierte en amprenavir. La principal vía de eliminación del amprenavir es el metabolismo hepático.

Para adultos con insuficiencia hepática leve (calificación Child-Pugh: 5-6): Telzir® debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 700 mg dos veces al día sin ritonavir ó 700 mg de Telzir® dos veces al día, con 100 mg de ritonavir una vez al día.

Para adultos con insuficiencia hepática moderada (calificación Child-Pugh: 7-9): Telzir® debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 700 mg Telzir® dos veces al día sin ritonavir ó 450 mg de Telzir® dos veces al día, con 100 mg de ritonavir una vez al día. Si el último régimen no puede lograrse con las tabletas de Telzir®, estos pacientes deberían ser tratados con la suspensión oral de Telzir®.

Para adultos con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh: 10-15): Telzir® debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 350 mg dos veces al día, sin ritonavir o 300 mg de Telzir® dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día. Debe usarse la suspensión oral de Telzir® para lograr estas dosis reducidas.

Inclusive con estos ajustes posológicos en adultos con insuficiencia hepática, algunas personas podrían experimentar concentraciones plasmáticas de amprenavir y ritonavir superiores a las anticipadas, debido a la variabilidad interpacientes. Por lo tanto, se deben realizar pruebas adecuadas de laboratorio para conocer la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos durante el tratamiento.

No hay dosis recomendada para niños (de 4 semanas a menores de 12 años de edad) y adolescentes (12 a 17 años de edad) con insuficiencia hepática.

Nuevas interacciones:

- **Tabletas y suspensión oral:**

Se han realizado estudios farmacocinéticos específicos sobre interacciones medicamentosas entre el fosamprenavir y otros medicamentos. Además, se han llevado a cabo extensos estudios de interacción entre el amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, y otros medicamentos. Como el fosamprenavir se convierte rápida y ampliamente en amprenavir en el epitelio intestinal, y debido a que la formulación Telzir® presenta exposiciones plasmáticas de amprenavir similares a las de las formulaciones de amprenavir, los estudios de interacciones medicamentosas realizados con este último pueden extrapolarse al fosamprenavir.

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacciones en adultos.

- Interacciones que involucran a la CYP3A4:

El amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, se metaboliza principalmente en el hígado, a través de la CYP3A4. Por tanto, los fármacos que comparten su ruta metabólica, o modifican la actividad de la CYP3A4, son capaces de modificar la farmacocinética del amprenavir. En forma similar, la administración de la formulación Telzir® es capaz de modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica.

El ritonavir es un potente inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. El ritonavir también inhibe la CYP2D6 e induce la CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. El amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4 menos potente que el ritonavir.

Se debe consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir si se emplean dosis bajas de ritonavir para mejorar el perfil farmacocinético del amprenavir.

- Asociaciones contraindicadas :

La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos, cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos, y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida y pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir®/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

La rifampicina reduce el ABC plasmático de amprenavir en aproximadamente un 82%. La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

- Asociaciones adicionales, precauciones para su uso:

Agentes antirretrovíricos:

- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa:

Efavirenz: se ha observado que el efavirenz disminuye la $C_{m\acute{a}x}$, el AUC, y la $C_{m\acute{i}n,ss}$ del amprenavir en un 40%, aproximadamente, en los adultos. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir® y efavirenz.

La administración concomitante de efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir® y ritonavir de una vez al día (1400 mg de Telzir® una vez al día y 200 mg de ritonavir una vez al día) disminuyó el ABC plasmático de amprenavir en un 13% y la $C_{m\acute{i}n}$ en un 36%. Un aumento realizado en la dosis de ritonavir a 300 mg, administrados una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Al coadministrar efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir® y ritonavir de dos veces al día (700 mg de Telzir® dos veces al día y 100 mg de ritonavir dos veces al día), las concentraciones plasmáticas de amprenavir no mostraron cambios significativos.

Nevirapina: Al administrar concomitantemente Telzir® (1400 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día), se produjo una disminución en el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir del 33 %, 25 % y 35 %, respectivamente. El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 29 %, 25 % y 34 %, respectivamente. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir® y nevirapina. Se recomienda tener precaución al emplear estos medicamentos de manera concomitante, ya que Telzir® podría perder eficacia debido a las concentraciones plasmáticas disminuidas y potencialmente subterapéuticas.

Cuando Telzir® se combina con ritonavir, el efecto de la nevirapina se compensa parcialmente por el efecto farmacocinético de refuerzo del ritonavir. El ABC y la C_{\min} de amprenavir sufrieron un decremento del 11 % y 19 %, respectivamente, mientras que la C_{\max} permaneció inalterada al administrar concomitantemente Telzir® (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día). El ABC, la C_{\max} y la C_{\min} de nevirapina sufrieron un aumento del 14 %, 13 % y 22 %, respectivamente. Por tanto, si se administra nevirapina en combinación con Telzir (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día), no es necesario realizar ajustes en la dosificación. Aún no se estudia el régimen de dosificación de Telzir® con ritonavir administrados una vez al día.

Delavirdina: al administrarse concomitantemente con amprenavir, el ABC, la C_{\max} y la C_{\min} de delavirdina sufrieron una disminución del 61%, 47% y 88%, respectivamente. El ABC, la C_{\max} y la C_{\min} de amprenavir sufrieron un aumento del 130%, 40% y 125%, respectivamente. Debido a las considerables reducciones en las concentraciones de delavirdina, no se recomienda la administración concomitante de Telzir® y delavirdina.

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir® y delavirdina. Se recomienda tener cuidado al emplear estos medicamentos en forma concomitantemente, ya que puede presentarse una disminución en la eficacia de la delavirdina, debido a las concentraciones plasmáticas reducidas y potencialmente subterapéuticas.

▪ Inhibidores nucleosídicos / de nucleótido de la transcriptasa inversa:

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación cuando se coadministran los siguientes agentes antirretrovíricos con Telzir®: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir y tenofovir.

▪ Inhibidores de la Proteasa:

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para el uso de Telzir® en combinación con otros inhibidores de la proteasa, distintos del ritonavir. En las siguientes secciones se presentan los datos disponibles sobre interacciones.

Ritonavir: Se debe reducir la dosis de Telzir® cuando se administre en combinación con ritonavir. Además, favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para obtener información adicional sobre interacciones medicamentosas.

Lopinavir/ritonavir: la C_{\max} , el ABC y la C_{\min} de lopinavir no mostraron cambio alguno (en comparación con los valores observados cuando se administraron 400 mg/100 mg de

lopinavir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas) cuando se administró la combinación de lopinavir/ritonavir (533 mg/133 mg administrados dos veces al día por dos semanas) con Telzir® (1400 mg administrados dos veces al día por dos semanas). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir disminuyeron en un 13%, 26% y 42%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos al administrar una dosis de 700 mg/100 mg de Telzir®/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas. Aún no se establecen las dosis adecuadas de la combinación, respecto a la seguridad y eficacia.

Indinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día), durante dos semanas, a pacientes que recibieron indinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día en ayunas). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario sufrieron un aumento de 18%, 33%, y 25%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de indinavir en estado estacionario disminuyeron en un 22%, 38% y 27%, respectivamente.

Saquinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron saquinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyeron en un 37%, 32% y 14%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de saquinavir en estado estacionario aumentó en un 21%, disminuyó en un 19% y disminuyó en un 48%, respectivamente.

Nelfinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron nelfinavir en forma concomitante (750 mg tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyó en un 14% y aumentó en un 189%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de nelfinavir en estado estacionario aumentaron en un 12%, 15% y 14%, respectivamente.

Atazanavir: La coadministración de Telzir (700mg dos veces al día) más ritonavir (100mg dos veces al día) con atazanavir (300mg una vez al día) durante 10 días no produjo efecto alguno en el perfil farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario. El AUC(0- τ) plasmático del atazanavir sufrió un decremento de 22%, la $C_{máx}$ disminuyó 24% y la C_{τ} permaneció inalterada en lo que respecta a los valores obtenidos a partir de la administración de atazanavir (300 mg una vez al día) más ritonavir (100 mg una vez al día).

- Inhibidores de la Integrasa

Raltegravir: La co-administración de 1400 mg de Telzir® dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día en voluntarios sanos resultó en la disminución de las concentraciones en plasma (valores en ayunas) de amprenavir (C_{min} disminuida al 33%) y raltegravir (C_{min} disminuida al 68%). No es recomendable la co-administración de Telzir® (sin ritonavir) y raltegravir debido a que puede resultar en una potencial concentración sub-terapéutica en plasma de amprenavir.

Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 19-33% y raltegravir C_{min} de 36-54% seguido de la co-administración de 700 mg /100mg de Telzir®/ritonavir dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día. Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 17-50% y raltegravir C_{min} de 25-41% seguido de la co-administración de 1400 mg /100 mg Telzir®/ritonavir una vez al día y 400mg de raltegravir dos veces al día. El significado clínico de estas reducciones es desconocido.

Antagonistas de los receptores CCR5

Maraviroc: Se observó disminución del 36% de amprenavir C_{12h} cuando se co-administró fosamprenavir 700 mg y ritonavir 100 mg dos veces al día con maraviroc 300 mg dos veces al día, y una disminución de 15% en amprenavir C_{24h} cuando se co-administró fosamprenavir 1400 mg y ritonavir 100 mg una vez al día con maraviroc 300 mg una vez al día. Los estudios clínicos mostraron eficacia comparable entre fosamprenavir/ritonavir más Maraviroc 150 mg dos veces al día, y otros IP combinados con maraviroc 150 mg dos veces al día. Aumenta la exposición aproximadamente al doble de Maraviroc cuando se administra con fosamprenavir/ritonavir. Si se co-administered with maraviroc con fosamprenavir/ritonavir, la dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al día. No se requiere ajuste de la dosificación para la combinación de fosamprenavir con ritonavir.

Productos medicinales anti-hepatitis C:

Telaprevir: la administración concomitante de fosamprenavir con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio al amprenavir y telaprevir. Se desconoce el mecanismo de interacción. No se recomienda la administración concomitante de Telzir® con ritonavir y telaprevir.

Antibióticos / Antimicóticos

Claritromicina – ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de la claritromicina. Debe considerarse una reducción en la dosificación de claritromicina cuando se co-administre con fosamprenavir y ritonavir en pacientes con insuficiencia renal.

Eritromicina: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con Telzir® en combinación con eritromicina, sin embargo, es posible que aumenten las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos al coadministrarse.

Ketoconazol / Itraconazol: el amprenavir aumenta las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, por lo cual sería de esperarse que aumentara las concentraciones de itraconazol. No se recomienda emplear dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (mayores de 200 mg/día), al coadministrarse con Telzir®, sin evaluar el riesgo y los beneficios.

Rifampicina: la rifampicina es un potente inductor de la CYP3A4. La administración concomitante con amprenavir produce una reducción de la C_{\min} y el ABC del amprenavir en un 92% y 82%, respectivamente. No se debe emplear rifampicina en forma concomitante con Telzir®

Rifabutina: la coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC), así como un aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la rifabutina. Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos el 50% de la dosis recomendada, cuando se administre con Telzir®. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con Telzir® y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Es posible que se requiera realizar una reducción adicional de la dosificación.

Otros medicamentos:

Antiácidos: el ABC y la C_{\max} de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la C_{\min} (C12) aumentó en un 14%, cuando se coadministró una dosis única de 1400 mg de Telzir® con una dosis única de 30 mL de antiácido en suspensión (equivalente a 2.75 gramos de hidróxido de aluminio y 1.8 gramos de hidróxido de magnesio). No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Antagonista del receptor H_2 de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 de la histamina (por ejemplo, ranitidina y cimetidina). La administración concomitante de ranitidina (dosis única de 300 mg) con Telzir® (dosis única de 1400 mg) redujo el ABC

plasmático de amprenavir en un 30% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 51%, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ (C_{12}) de amprenavir permaneci3 inalterada. No se considera necesario realizar ajustes en la dosificaci3n de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Inhibidores de la bomba de protones: La administraci3n concomitante de esomeprazol (20mg una vez al d3a) con Telzir[®] (1400mg dos veces al d3a) por 14 d3as no alter3 el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la $t_{m\acute{a}x}$ fue retrasada por 1 hora; mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo sin cambio. La coadministraci3n de esomeprazol (20 mg una vez al d3a) con Telzir[®] (700 mg dos veces al d3a) en combinaci3n con ritonavir (100 mg dos veces al d3a) por 14 d3as no alter3 el ABC, $C_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{i}n}$ en plasma de amprenavir y no alter3 el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ en plasma de esomeprazol y el $t_{m\acute{a}x}$ fue retardado 1 hora. No se considera necesario el ajuste de la dosis de ninguno de los respectivos medicamentos cuando se administren de manera concurrente.

Para algunas sustancias capaces de ocasionar efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como la amiodarona, quinidina, lidoca3na (por ruta sist3mica), antidepresivos tric3clicos y warfarina (vigilar la RIN), se dispone de una vigilancia de la concentraci3n plasmática. Para estos medicamentos, la vigilancia de la concentraci3n debe ser capaz de reducir el potencial de que se presenten problemas de seguridad resultantes del uso concomitante con Telzir[®].

Las medicaciones que se listan a continuaci3n son ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4 que podr3an interactuar con la formulaci3n Telzir[®], al emplearlos concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. Se desconoce la importancia cl3nica de estas interacciones potenciales, ya que no se ha estudiado. Por tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a indicios de toxicidad asociada con tales f3rmacos, cuando se emplean en combinaci3n con Telzir[®].

F3rmacos anticonvulsivos: la administraci3n concomitante de agentes anticonvulsivos conocidos como inductores enzimáticos (fenito3na, fenobarbital y carbamazepina) con Telzir[®] sin una dosis baja de ritonavir es capaz de ocasionar una reducci3n en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Fenito3na: Cuando se administr3 concomitantemente Telzir[®] (700 mg dos veces al d3a) m3s ritonavir (100 mg dos veces al d3a) con fenito3na (300 mg una vez al d3a), el AUC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir experimentaron un aumento de 20 % y 19 %, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ permaneci3 inalterada. El AUC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de fenito3na disminuyeron 22 %, 20 % y 29 %, respectivamente. Por tanto, si se administra Telzir[®]

más ritonavir en combinación con fenitoína, no será necesario cambiar el régimen posológico de Telzir® más ritonavir. Sin embargo, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de este fármaco, según sea adecuado. Aún no se estudia el régimen terapéutico de Telzir con ritonavir una vez al día.

Benzodiazepinas: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de alprazolam, cloracepato, midazolam diazepam, flurazepam, y triazolam sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad.

Antagonistas del calcio: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad y toxicidad.

Dexametasona: es capaz de inducir a la CYP3A4 y disminuir las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Inhibidores PDE5: con base en los datos obtenidos sobre otros inhibidores de la proteasa, sería de esperarse que hubiera lugar a un aumento sustancial en las concentraciones plasmáticas de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil), cuando se coadministre con Telzir®, lo cual podría producir un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con inhibidores de PDE5. No se recomienda su uso concomitante de inhibidores PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar. El uso concomitante de Telzir® está contraindicado en pacientes tratados con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir): En un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, de manera concurrente con 200 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (una vez al día), durante siete días en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaron significativamente, mientras que las concentraciones del cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86%. Se esperan mayores riesgos de experimentar efectos sistémicos al administrar propionato de fluticasona por inhalación oral.

Se han comunicado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona, administrado por inhalación o vía intranasal; también es de

esperarse que se produzca esta interacción con otros corticoesteroides metabolizados a través del mecanismo de la subfamilia 3A del citocromo P450.

Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos corticoesteroides sistémicos colaterales.

Halofantrina: es posible que se produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas de halofantrina al coadministrar este fármaco con Telzir[®], lo cual podría ocasionar un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con la halofantrina, como por ejemplo arritmias cardiacas. No se recomienda su uso concomitante.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales dependen ampliamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como la lovastatina y la simvastatina, muestren un aumento muy manifiesto en las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con Telzir[®]. Como la elevada concentración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ocasionar miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con Telzir[®]. Al administrar concomitantemente atorvastatina (10mg administrados una vez al día durante 4 días) con Telzir[®] (1400mg administrados dos veces al día durante dos semanas), la $C_{máx}$ y el ABC de atorvastatina sufrieron un aumento del 304% y 130%, respectivamente, mientras que la $C_{mín}$ experimentó un decremento del 10%. La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 18%, 27% y 12%, respectivamente. Al emplearse concomitantemente con Telzir[®], se deben administrar dosis de atorvastatina no superiores a 20mg/día, instituyendo una vigilancia cuidadosa en cuanto a indicios de toxicidad ocasionada por atorvastatina. Se hacen las mismas recomendaciones cuando se administra atorvastatina junto con Telzir[®] y ritonavir. El metabolismo de la pravastatina y de la fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo cual no se esperaría que surgieran interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si se indica llevar a cabo un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda emplear pravastatina o fluvastatina.

Inmunodepresores: existe la posibilidad de que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrólimus sufran un aumento al coadministrarse con Telzir[®]. Por tanto, se recomienda instituir una vigilancia frecuente de la concentración terapéutica hasta que los niveles se hayan estabilizado.

Metadona: La coadministración de 700 mg de fosamprenavir y 100 mg de ritonavir, dos veces al día, con metadona (≤ 200 mg) una vez al día durante 14 días, disminuyó el

AUC(0- τ) y la C_{max} del enantiómero activo de la (R-) metadona en 18 % y 21 %, respectivamente. La fracción libre de R-metadona experimentó un aumento a las 2 horas (12.4 % vs. 8.5 %) y a las 6 horas (11.5 % vs. 9.3 %), pero las concentraciones plasmáticas de R-metadona libre (activa) observadas a las 2 y 6 horas no se vieron alteradas de manera significativa. Con base en la comparación histórica, la metadona no pareció alterar los parámetros farmacocinéticos del amprenavir en el plasma. Cuando se administró concomitantemente amprenavir (sin ritonavir) y metadona, se observaron efectos similares en las concentraciones de metadona. Con base en estos datos, no será necesario ajustar la dosificación cuando se coadministre Telzir® con metadona.

Paroxetina: las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían disminuir significativamente al administrar este fármaco de manera concomitante con Telzir® y ritonavir. Cualquier ajuste realizado en la dosis de paroxetina deberá basarse en el efecto clínico producido (tolerabilidad y eficacia).

Esteroides: La co-administración de 700 mg de Telzir® dos veces al día + 100 mg de ritonavir dos veces al día, de manera concomitante con Brevinor (0.035 mg de etinilestradiol (EE)/ 0.5 mg de noretisterona (NE)) una vez al día, disminuyó el ABC(0- α) y la $C_{máx}$ en plasma del EE en 37% y 28%, respectivamente, y disminuyó el ABC(0- α), la $C_{máx}$ y la C_{\square} en plasma de la NE en 34%, 38% y 26%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario no se vieron afectadas significativamente por la coadministración de Brevinor; sin embargo, el ABC(0- α) y la $C_{máx}$ del ritonavir fueron 45% y 63% superiores, respectivamente, en comparación con los datos históricos en mujeres que recibieron monoterapia con Telzir® / ritonavir. Además de disminuir la exposición a los anticonceptivos hormonales, la coadministración de Telzir® con ritonavir y Brevinor produjo aumentos clínicamente significativos en las concentraciones de aminotransferasas hepáticas de algunos sujetos sanos. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación (véase Advertencias y Precauciones).

Hierba de San Juan o hipérico: Es posible que haya una reducción en las concentraciones séricas de amprenavir al emplear concomitantemente la preparación herbal de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Quetiapina: Debido a la inhibición de la CYP3A por fosamprenavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de fosamprenavir y quetiapina está contraindicada debido a que puede aumentar la

toxicidad relacionada con la quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina en plasma pueden llevar a coma.

Nuevas reacciones adversas:

En pruebas clínicas controladas (n = 166) realizadas en adultos, se ha estudiado la seguridad de la formulación Telzir® en combinación con otros agentes antirretrovíricos. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia (en más de un 5% de los sujetos adultos tratados) consistieron en efectos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y exantema. La mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con Telzir® fueron de intensidad leve a moderada, de iniciación temprana y, en raras ocasiones, limitantes del tratamiento. Para muchos de estos casos, no es claro si los efectos se relacionaron con Telzir®, con la terapia concomitante empleada para tratar la enfermedad ocasionada por el VIH, o si fueron el resultado del proceso patológico.

Los efectos adversos se listan por sistema MedDRA y por clase de órganos.

La mayoría de los efectos adversos que se presentan a continuación proviene de dos estudios clínicos realizados a gran escala en pacientes adultos. Se incluyeron los efectos adversos clínicos más frecuentes, relacionados con los fármacos del estudio, de intensidad por lo menos moderada (Grado 2 o más) y que se presentaron en cuando menos 2% de los sujetos.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, parestesia oral.

Trastornos cardiacos: infarto de miocardio.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, síndrome de Stevens Johnson, angioedema.

Durante la terapia, es posible que se presenten erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulosas, con o sin prurito. De manera más general, el exantema se resolverá espontáneamente sin la necesidad de suspender el tratamiento con Telzir®.

En caso de que se presente exantema severo, o en caso de exantema de intensidad leve o moderada que esté asociado con signos sistémicos o mucosos, se deberá suspender definitivamente la terapia con Telzir®.

Trastornos renales y urinarios: Litiasis renal.

Trastornos generales y en el sitio de administración: Fatiga.

Se observó un perfil similar de efectos adversos en las pruebas clínicas de Telzir® administrado en combinación con dosis bajas de ritonavir (n = 534).

En algunos pacientes se han comunicado casos de redistribución lipídica, incluyendo una disminución en la grasa periférica subcutánea, un aumento en la grasa intraabdominal, hipertrofia mamaria y una acumulación de grasa retrocervical (joroba de búfalo), al administrar un régimen antirretrovírico que incluye algún inhibidor de la proteasa. También se han comunicado anomalías metabólicas, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, al administrar un régimen que incluye algún inhibidor de la proteasa.

Se han comunicado casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica con inhibidores de la proteasa.

Han surgido comunicaciones de aumentos en las concentraciones de creatina-fosfocinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rhabdomiólisis, al administrar inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

Se han producido comunicaciones de aumentos en el sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos que recibieron terapia antirretrovírica con inhibidores de la proteasa.

En general, las anomalías de laboratorio clínicamente significativas que podrían esperarse que se relacionen potencialmente con el tratamiento con Telzir® consisten en aumentos en las concentraciones de aminotransferasas, lipasas, así como hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia.

Pacientes pediátricos: El perfil de seguridad de Telzir® con ritonavir en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos estudios (APV29005 y APV20003) en los que 158 sujetos infectados con VIH de entre 2 y 18 años y

antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa recibieron Telzir® con ritonavir, y datos de seguridad de un tercer estudio (APV 20002) en el cual 59 sujetos de 4 semanas a <2 años infectados con HIV-1, recibieron Telzir® con ritonavir y antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (de ellos, 5 recibieron sólo dosis únicas de Telzir® con o sin ritonavir). El perfil de seguridad de Telzir® sin dosis bajas de ritonavir en niños se basa en un estudio de cohortes de 20 pacientes de 2 a 6 años de edad del estudio APV29005.

El perfil general de seguridad de Telzir® con o sin ritonavir en pacientes pediátricos fue comparable al observado en estudios clínicos con adultos.

El vómito se presentó mas frecuentemente entre los pacientes pediátricos, particularmente en aquellos que recibieron Telzir® sólo. En la mayor parte fue leve, aunque el vómito llevó a la discontinuación Telzir® en un pequeño número de pacientes.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se presentaron efectos importantes en el desarrollo embrionario en ratas y conejas preñadas. En estos estudios, la exposición sistémica (ABC) en el plasma al amprenavir fue similar (ratas) o menor (conejos) que la exposición en pacientes en estudios clínicos realizados con Telzir®. En vista del bajo grado de exposición en conejos, no se ha podido determinar completamente la toxicidad potencial del Telzir® en el desarrollo.

La formulación Telzir® sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Para evitar la transmisión del virus HIV, expertos en salud recomiendan que cuando sea posible las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos. Cuando no sea posible la alimentación con fórmula láctea, y se considere la alimentación con pecho materno durante el tratamiento con antirretrovirales, se deben seguir las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento.

Basados en datos en animales, y aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que amprenavir pueda secretarse en la leche materna.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS24/IP18 de fecha 22 de Noviembre de 2013.**
- **Información para prescribir versión GDS24/IP18 de fecha 22 de Noviembre de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmio periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir®/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Si la formulación Telzir® se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Acta No. 09 de 2014

Página 383 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Advertencias y Precauciones

- Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir[®], o cualquier otra terapia antirretrovírica actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovíricas actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir[®]. En estudios fundamentales realizados con Telzir[®], no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir[®], frente a aquellos que recibieron Telzir[®] y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación Telzir[®] debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir[®] en niños menores de 4 semanas.

El uso de Telzir[®] con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal:

La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir[®] con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir® con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir® y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir® y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir® (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Inhibidores de la proteasa del virus de la Hepatitis C (HCV por sus siglas en Inglés):

Inhibidores de la proteasa del HCV tienen similitud estructural con inhibidores de la proteasa del HIV, y hay evidencia que sugiere que comparten rutas metabólicas comunes. La co-administración de Telzir® con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio a amprenavir y telaprevir, con la posibilidad de que haya concentraciones sub-terapéuticas. No se recomienda la co-administración de Telzir® con ritonavir y telaprevir.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir®. Sería de esperarse que el uso concomitante de Telzir® con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con Telzir®. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con Telzir® y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir® con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir®, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir® y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir® y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas:

La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir®. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones

cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir® debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos:

Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiperglucemia:

Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal:

La terapia antirretrovírica de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de Lípidos:

El tratamiento con Telzir® ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir® y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmunitaria:

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Suspensión oral:

La formulación Telzir® en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Nueva dosificación:

Un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH debe iniciar la terapia.

Dosis bajas de ritonavir pueden aumentar el perfil farmacocinético de amprenavir. No se recomienda usar dosis combinadas de Telzir® con ritonavir más altas que las recomendadas. Las dosis orales recomendadas para Telzir®, solo, o en combinación con ritonavir, se dan mas adelante.

La administración de Telzir®, una vez al día, con o sin dosis bajas de ritonavir, no se recomienda en pacientes adultos que ya hayan recibido inhibidores de la proteasa.

No se recomienda la administración de fosamprenavir sin el agregado de una dosis baja de ritonavir en pacientes pediátricos y adolescentes que hayan recibido previamente terapia antirretroviral.

Telzir[®] se administra oralmente.

- Adultos (18 años de edad o mayores)

Tabletas:

Las tabletas de Telzir[®] pueden tomarse con o sin alimentos.

La formulación Telzir[®] también se encuentra disponible en suspensión oral, para emplearse en adultos que no puedan deglutir tabletas.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previamente:

1400 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día (sin ritonavir)

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 100 mg de ritonavir una vez al día

700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

Pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa 700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Suspensión oral:

La formulación Telzir[®] también se encuentra disponible en tabletas recubiertas de 700 mg

Los adultos deben tomar la suspensión oral sin alimentos y con el estómago vacío. Agite el frasco antes de usarlo.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previamente:

1400 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día (sin ritonavir)

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día.

1400 mg de Telzir[®], administrados una vez al día, más 100 mg de ritonavir una vez al día.

700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa:

700 mg de Telzir[®], administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día.

- **Lactantes, Niños y Adolescentes (de 4 semanas* a 17 años de edad)**

***Telzir[®] con ritonavir debe administrarse solamente a lactantes nacidos en la semana 38 o más de gestación y 28 días cumplidos de edad post-natal.**

Tabletas:

La suspensión oral de Telzir[®] es la formulación recomendada para la dosificación más exacta basada en el peso corporal en niños.

El régimen para adultos con Telzir[®] tabletas, 1400 mg, administrados dos veces al día, puede prescribirse a pacientes pediátricos, que no hayan recibido tratamiento previamente, que pesen mínimo 47 kg y que puedan deglutir tabletas enteras.

El régimen para adultos con 700 mg dos veces al día, mas 100 mg de ritonavir dos veces al día, para pacientes que no hayan recibido inhibidores de proteasa, o pacientes que ya hayan recibido tratamiento, puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 39 kgs y puedan deglutir tabletas enteras. Cápsulas de 100 mg de Ritonavir pueden prescribirse a niños y adolescentes tomando la suspensión oral de Telzir[®], que pesen mínimo 33 kgs y pueden deglutir las cápsulas enteras.

Las tabletas pueden ser administradas con o sin alimento.

Suspensión oral:

La suspensión oral de Telzir® es la formulación recomendada para la dosificación más exacta, basada en el peso corporal en niños.

Los pacientes pediátricos deben tomar la suspensión oral con alimentos. Agite la botella antes de usar. Si se presenta vómito dentro de los 30 minutos posteriores a la ingesta, debe repetirse la administración.

Las dosis recomendadas de Telzir® suspensión oral, solo o en combinación con ritonavir, es como sigue.

Tabla 1: Dosis Recomendadas para Pacientes Pediátricos

Población de Pacientes	Edad	Régimen de Dosificación – Dos veces al día	
		TELZIR**	TELZIR / Ritonavir†
No han recibido tratamiento antirretroviral	4 semanas a <2 años	NA	TELZIR 45 mg/kg Ritonavir 7 mg/kg
	2 - <3 años	30 mg/kg	TELZIR 30 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	3 - <6 años	30 mg/kg	TELZIR 23 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	= 6 años	30 mg/kg	TELZIR 18 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
Ya recibieron tratamiento antirretroviral	4 semanas a <2 años	NA	TELZIR 45 mg/kg Ritonavir 7 mg/kg
	2 - <3 años	NA	TELZIR 30 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	3 - <6 años	NA	TELZIR 23 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg
	= 6 años	NA	TELZIR 18 mg/kg Ritonavir 3 mg/kg

*Telzir® con ritonavir debe administrarse solamente a lactantes nacidos en la semana 38 o más de gestación y 28 días cumplidos de edad post-natal.

** La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos. El régimen para adultos con Telzir® tabletas, 1400 mg administrados dos veces al día puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 47 kg y que pueden deglutir tabletas enteras.

† La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos. Cuando se administra en combinación con ritonavir, Telzir® tabletas puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 39 kg y que pueden deglutir las tabletas enteras.

Tabletas y suspensión oral:

- Niños (menores de 4 semanas de edad):
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Telzir® en esta población de pacientes.

- **Pacientes de edad avanzada:**

No se ha estudiado la farmacocinética del fosamprenavir en pacientes mayores de 65 años de edad.

- **Insuficiencia renal:**

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de Telzir® en los pacientes con insuficiencia renal.

- **Insuficiencia hepática:**

En el ser humano, el fosamprenavir se convierte en amprenavir. La principal vía de eliminación del amprenavir es el metabolismo hepático.

Para adultos con insuficiencia hepática leve (calificación Child-Pugh: 5-6): Telzir® debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 700 mg dos veces al día sin ritonavir ó 700 mg de Telzir® dos veces al día, con 100 mg de ritonavir una vez al día.

Para adultos con insuficiencia hepática moderada (calificación Child-Pugh: 7-9): Telzir® debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 700 mg Telzir® dos veces al día sin ritonavir ó 450 mg de Telzir® dos veces al día, con 100 mg de ritonavir una vez al día. Si el último régimen no puede lograrse con las tabletas de Telzir®, estos pacientes deberían ser tratados con la suspensión oral de Telzir®.

Para adultos con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh: 10-15): Telzir® debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 350 mg dos veces al día, sin ritonavir o 300 mg de Telzir® dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día. Debe usarse la suspensión oral de Telzir® para lograr estas dosis reducidas.

Inclusive con estos ajustes posológicos en adultos con insuficiencia hepática, algunas personas podrían experimentar concentraciones plasmáticas de amprenavir y ritonavir superiores a las anticipadas, debido a la variabilidad interpacientes. Por lo tanto, se deben realizar pruebas adecuadas de laboratorio para conocer la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos durante el tratamiento.

No hay dosis recomendada para niños (de 4 semanas a menores de 12 años de edad) y adolescentes (12 a 17 años de edad) con insuficiencia hepática.

Nuevas interacciones:

- **Tabletas y suspensión oral:**

Se han realizado estudios farmacocinéticos específicos sobre interacciones medicamentosas entre el fosamprenavir y otros medicamentos. Además, se han llevado a cabo extensos estudios de interacción entre el amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, y otros medicamentos. Como el fosamprenavir se convierte rápida y ampliamente en amprenavir en el epitelio intestinal, y debido a que la formulación Telzir® presenta exposiciones plasmáticas de amprenavir similares a las de las formulaciones de amprenavir, los estudios de interacciones medicamentosas realizados con este último pueden extrapolarse al fosamprenavir.

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacciones en adultos.

- **Interacciones que involucran a la CYP3A4:**

El amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, se metaboliza principalmente en el hígado, a través de la CYP3A4. Por tanto, los fármacos que comparten su ruta metabólica, o modifican la actividad de la CYP3A4, son capaces de modificar la farmacocinética del amprenavir. En forma similar, la administración de la formulación Telzir® es capaz de modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica.

El ritonavir es un potente inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. El ritonavir también inhibe la CYP2D6 e induce la CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. El amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4 menos potente que el ritonavir.

Se debe consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir si se emplean dosis bajas de ritonavir para mejorar el perfil farmacocinético del amprenavir.

- **Asociaciones contraindicadas :**

La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos, cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos, y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un

potencial de efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como arritmia cardiaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida y pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir®/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

La rifampicina reduce el ABC plasmático de amprenavir en aproximadamente un 82%. La formulación Telzir® no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

- Asociaciones adicionales, precauciones para su uso:

Agentes antirretrovíricos:

- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa:

Efavirenz: se ha observado que el efavirenz disminuye la $C_{máx}$, el AUC, y la $C_{mín,ss}$ del amprenavir en un 40%, aproximadamente, en los adultos. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir® y efavirenz.

La administración concomitante de efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir® y ritonavir de una vez al día (1400 mg de Telzir® una vez al día y 200 mg de ritonavir una vez al día) disminuyó el ABC plasmático de amprenavir en un 13% y la $C_{mín}$ en un 36%. Un aumento realizado en la dosis de ritonavir a 300 mg, administrados una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Al coadministrar efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir® y ritonavir de dos veces al día (700 mg de Telzir® dos veces al día y 100 mg de ritonavir dos veces al día), las concentraciones plasmáticas de amprenavir no mostraron cambios significativos.

Nevirapina: Al administrar concomitantemente Telzir® (1400 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día), se produjo una disminución en el ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir del 33 %, 25 %

y 35 %, respectivamente. El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 29 %, 25 % y 34 %, respectivamente. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir® y nevirapina. Se recomienda tener precaución al emplear estos medicamentos de manera concomitante, ya que Telzir® podría perder eficacia debido a las concentraciones plasmáticas disminuidas y potencialmente subterapéuticas.

Cuando Telzir® se combina con ritonavir, el efecto de la nevirapina se compensa parcialmente por el efecto farmacocinético de refuerzo del ritonavir. El ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 11 % y 19 %, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ permaneció inalterada al administrar concomitantemente Telzir® (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día). El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 14 %, 13 % y 22 %, respectivamente. Por tanto, si se administra nevirapina en combinación con Telzir® (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día), no es necesario realizar ajustes en la dosificación. Aún no se estudia el régimen de dosificación de Telzir® con ritonavir administrados una vez al día.

Delavirdina: al administrarse concomitantemente con amprenavir, el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de delavirdina sufrieron una disminución del 61%, 47% y 88%, respectivamente. El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir sufrieron un aumento del 130%, 40% y 125%, respectivamente. Debido a las considerables reducciones en las concentraciones de delavirdina, no se recomienda la administración concomitante de Telzir® y delavirdina.

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir® y delavirdina. Se recomienda tener cuidado al emplear estos medicamentos en forma concomitantemente, ya que puede presentarse una disminución en la eficacia de la delavirdina, debido a las concentraciones plasmáticas reducidas y potencialmente subterapéuticas.

▪ **Inhibidores nucleosídicos / de nucleótido de la transcriptasa inversa:**

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación cuando se coadministran los siguientes agentes antirretrovíricos con Telzir®: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir y tenofovir.

▪ **Inhibidores de la Proteasa:**

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para el uso de Telzir® en combinación con otros inhibidores de la proteasa, distintos del ritonavir. En las siguientes secciones se presentan los datos disponibles sobre interacciones.

Ritonavir: Se debe reducir la dosis de Telzir® cuando se administre en combinación con ritonavir. Además, favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para obtener información adicional sobre interacciones medicamentosas.

Lopinavir/ritonavir: La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de lopinavir no mostraron cambio alguno (en comparación con los valores observados cuando se administraron 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas) cuando se administró la combinación de lopinavir/ritonavir (533 mg/133 mg administrados dos veces al día por dos semanas) con Telzir® (1400 mg administrados dos veces al día por dos semanas). La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir disminuyeron en un 13%, 26% y 42%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos al administrar una dosis de 700 mg/100 mg de Telzir®/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas.

Aún no se establecen las dosis adecuadas de la combinación, respecto a la seguridad y eficacia.

Indinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día), durante dos semanas, a pacientes que recibieron indinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día en ayunas). La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en estado estacionario sufrieron un aumento de 18%, 33%, y 25%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de indinavir en estado estacionario disminuyeron en un 22%, 38% y 27%, respectivamente.

Saquinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron saquinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyeron en un 37%, 32% y 14%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de saquinavir en estado estacionario aumentó en un 21%, disminuyó en un 19% y disminuyó en un 48%, respectivamente.

Nelfinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron nelfinavir en forma concomitante (750 mg tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de

amprenavir en estado estacionario disminuyó en un 14% y aumentó en un 189%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de nelfinavir en estado estacionario aumentaron en un 12%, 15% y 14%, respectivamente.

Atazanavir: La coadministración de Telzir® (700mg dos veces al día) más ritonavir (100mg dos veces al día) con atazanavir (300mg una vez al día) durante 10 días no produjo efecto alguno en el perfil farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario. El AUC(0- τ) plasmático del atazanavir sufrió un decremento de 22%, la $C_{máx}$ disminuyó 24% y la C_{τ} permaneció inalterada en lo que respecta a los valores obtenidos a partir de la administración de atazanavir (300 mg una vez al día) más ritonavir (100 mg una vez al día).

- **Inhibidores de la Integrasa**

Raltegravir: La co-administración de 1400 mg de Telzir® dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día en voluntarios sanos resultó en la disminución de las concentraciones en plasma (valores en ayunas) de amprenavir (C_{min} disminuida al 33%) y raltegravir (C_{min} disminuida al 68%). No es recomendable la co-administración de Telzir® (sin ritonavir) y raltegravir debido a que puede resultar en una potencial concentración sub-terapéutica en plasma de amprenavir.

Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 19-33% y raltegravir C_{min} de 36-54% seguido de la co-administración de 700 mg /100mg de Telzir®/ritonavir dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día. Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 17-50% y raltegravir C_{min} de 25-41% seguido de la co-administración de 1400 mg /100 mg Telzir®/ritonavir una vez al día y 400mg de raltegravir dos veces al día. El significado clínico de estas reducciones es desconocido.

Antagonistas de los receptores CCR5

Maraviroc: Se observó disminución del 36% de amprenavir C_{12h} cuando se co-administró fosamprenavir 700 mg y ritonavir 100 mg dos veces al día con maraviroc 300 mg dos veces al día, y una disminución de 15% en amprenavir C_{24h} cuando se co-administró fosamprenavir 1400 mg y ritonavir 100 mg una vez al día con maraviroc 300 mg una vez al día. Los estudios clínicos mostraron eficacia comparable entre fosamprenavir/ritonavir más Maraviroc 150 mg dos veces al día, y otros IP combinados con Maraviroc 150 mg dos veces al día. Aumenta la

exposición aproximadamente al doble de Maraviroc cuando se administra con fosamprenavir/ritonavir. Si se co-administered with maraviroc con fosamprenavir/ritonavir, la dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al día. No se requiere ajuste de la dosificación para la combinación de fosamprenavir con ritonavir.

Productos medicinales anti-hepatitis C:

Telaprevir: la administración concomitante de fosamprenavir con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio al amprenavir y telaprevir. Se desconoce el mecanismo de interacción. No se recomienda la administración concomitante de Telzir® con ritonavir y telaprevir.

Antibióticos / Antimicóticos:

Claritromicina – ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de la claritromicina. Debe considerarse una reducción en la dosificación de claritromicina cuando se co-administre con fosamprenavir y ritonavir en pacientes con insuficiencia renal.

Eritromicina: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con Telzir® en combinación con eritromicina, sin embargo, es posible que aumenten las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos al coadministrarse.

Ketoconazol / Itraconazol: El amprenavir aumenta las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, por lo cual sería de esperarse que aumentara las concentraciones de itraconazol. No se recomienda emplear dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (mayores de 200 mg/día), al coadministrarse con Telzir®, sin evaluar el riesgo y los beneficios.

Rifampicina: la rifampicina es un potente inductor de la CYP3A4. La administración concomitante con amprenavir produce una reducción de la C_{min} y el ABC del amprenavir en un 92% y 82%, respectivamente. No se debe emplear rifampicina en forma concomitante con Telzir®

Rifabutina: la coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC), así como un aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la rifabutina. Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos el 50% de la dosis recomendada, cuando se administre con Telzir®. Al

coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutin. Al administrar este medicamento junto con Telzir® y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutin de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Es posible que se requiera realizar una reducción adicional de la dosificación.

Otros medicamentos:

Antiácidos: el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ (C12) aumentó en un 14%, cuando se coadministró una dosis única de 1400 mg de Telzir® con una dosis única de 30 mL de antiácido en suspensión (equivalente a 2.75 gramos de hidróxido de aluminio y 1.8 gramos de hidróxido de magnesio). No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Antagonista del receptor H_2 de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 de la histamina (por ejemplo, ranitidina y cimetidina). La administración concomitante de ranitidina (dosis única de 300 mg) con Telzir® (dosis única de 1400 mg) redujo el ABC plasmático de amprenavir en un 30% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 51%, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ (C12) de amprenavir permaneció inalterada. No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Inhibidores de la bomba de protones: La administración concomitante de esomeprazol (20mg una vez al día) con Telzir® (1400mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la $t_{m\acute{a}x}$ fue retrasada por 1 hora; mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo sin cambio. La coadministración de esomeprazol (20 mg una vez al día) con Telzir® (700 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, $C_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{i}n}$ en plasma de amprenavir y no alteró el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ en plasma de esomeprazol y el $t_{m\acute{a}x}$ fue retardado 1 hora. No se considera necesario el ajuste de la dosis de ninguno de los respectivos medicamentos cuando se administren de manera concurrente.

Para algunas sustancias capaces de ocasionar efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como la amiodarona, quinidina, lidocaína (por ruta sistémica), antidepresivos tricíclicos y warfarina (vigilar la RIN), se dispone de

una vigilancia de la concentración plasmática. Para estos medicamentos, la vigilancia de la concentración debe ser capaz de reducir el potencial de que se presenten problemas de seguridad resultantes del uso concomitante con Telzir®.

Las medicaciones que se listan a continuación son ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4 que podrían interactuar con la formulación Telzir®, al emplearlos concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales, ya que no se ha estudiado. Por tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a indicios de toxicidad asociada con tales fármacos, cuando se emplean en combinación con Telzir®.

Fármacos anticonvulsivos: la administración concomitante de agentes anticonvulsivos conocidos como inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) con Telzir® sin una dosis baja de ritonavir es capaz de ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Fenitoína: Cuando se administró concomitantemente Telzir® (700 mg dos veces al día) más ritonavir (100 mg dos veces al día) con fenitoína (300 mg una vez al día), el AUC y la C_{min} de amprenavir experimentaron un aumento de 20 % y 19 %, respectivamente, mientras que la C_{max} permaneció inalterada. El AUC, la C_{max} y la C_{min} de fenitoína disminuyeron 22 %, 20 % y 29 %, respectivamente. Por tanto, si se administra Telzir® más ritonavir en combinación con fenitoína, no será necesario cambiar el régimen posológico de Telzir® más ritonavir. Sin embargo, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de este fármaco, según sea adecuado. Aún no se estudia el régimen terapéutico de Telzir® con ritonavir una vez al día.

Benzodiazepinas: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de alprazolam, cloracepato, midazolam diazepam, flurazepam, y triazolam sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad.

Antagonistas del calcio: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad y toxicidad.

Dexametasona: es capaz de inducir a la CYP3A4 y disminuir las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Inhibidores PDE5: con base en los datos obtenidos sobre otros inhibidores de la proteasa, sería de esperarse que hubiera lugar a un aumento sustancial en las concentraciones plasmáticas de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil), cuando se coadministre con Telzir[®], lo cual podría producir un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con inhibidores de PDE5. No se recomienda su uso concomitante de inhibidores PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar. El uso concomitante de Telzir[®] está contraindicado en pacientes tratados con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir): En un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, de manera concurrente con 200 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (una vez al día), durante siete días en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaron significativamente, mientras que las concentraciones del cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86%. Se esperan mayores riesgos de experimentar efectos sistémicos al administrar propionato de fluticasona por inhalación oral.

Se han comunicado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona, administrado por inhalación o vía intranasal; también es de esperarse que se produzca esta interacción con otros corticoesteroides metabolizados a través del mecanismo de la subfamilia 3A del citocromo P450.

Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos corticoesteroides sistémicos colaterales.

Halofantrina: es posible que se produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas de halofantrina al coadministrar este fármaco con Telzir[®], lo cual podría ocasionar un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con la halofantrina, como por ejemplo arritmias cardíacas. No se recomienda su uso concomitante.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales dependen ampliamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como la lovastatina y la simvastatina, muestren un aumento muy

manifiesto en las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con Telzir. Como la elevada concentración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ocasionar miopatía, incluyendo rabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con Telzir®. Al administrar concomitantemente atorvastatina (10mg administrados una vez al día durante 4 días) con Telzir® (1400mg administrados dos veces al día durante dos semanas), la $C_{máx}$ y el ABC de atorvastatina sufrieron un aumento del 304% y 130%, respectivamente, mientras que la $C_{mín}$ experimentó un decremento del 10%. La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 18%, 27% y 12%, respectivamente. Al emplearse concomitantemente con Telzir®, se deben administrar dosis de atorvastatina no superiores a 20mg/día, instituyendo una vigilancia cuidadosa en cuanto a indicios de toxicidad ocasionada por atorvastatina. Se hacen las mismas recomendaciones cuando se administra atorvastatina junto con Telzir® y ritonavir. El metabolismo de la pravastatina y de la fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo cual no se esperaría que surgieran interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si se indica llevar a cabo un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda emplear pravastatina o fluvastatina.

Inmunodepresores: existe la posibilidad de que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrólimus sufran un aumento al coadministrarse con Telzir®. Por tanto, se recomienda instituir una vigilancia frecuente de la concentración terapéutica hasta que los niveles se hayan estabilizado.

Metadona: La coadministración de 700 mg de fosamprenavir y 100 mg de ritonavir, dos veces al día, con metadona (≤ 200 mg) una vez al día durante 14 días, disminuyó el $AUC(0-\tau)$ y la C_{max} del enantiómero activo de la (R-) metadona en 18 % y 21 %, respectivamente. La fracción libre de R-metadona experimentó un aumento a las 2 horas (12.4 % vs. 8.5 %) y a las 6 horas (11.5 % vs. 9.3 %), pero las concentraciones plasmáticas de R-metadona libre (activa) observadas a las 2 y 6 horas no se vieron alteradas de manera significativa. Con base en la comparación histórica, la metadona no pareció alterar los parámetros farmacocinéticos del amprenavir en el plasma. Cuando se administró concomitantemente amprenavir (sin ritonavir) y metadona, se observaron efectos similares en las concentraciones de metadona. Con base en estos datos, no será necesario ajustar la dosificación cuando se coadministre Telzir® con metadona.

Paroxetina: las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían disminuir significativamente al administrar este fármaco de manera concomitante con

Telzir® y ritonavir. Cualquier ajuste realizado en la dosis de paroxetina deberá basarse en el efecto clínico producido (tolerabilidad y eficacia).

Esteroides: La co-administración de 700 mg de Telzir® dos veces al día + 100 mg de ritonavir dos veces al día, de manera concomitante con Brevinor (0.035 mg de etinilestradiol (EE)/ 0.5 mg de noretisterona (NE)) una vez al día, disminuyó el ABC(0- α) y la C_{máx} en plasma del EE en 37% y 28%, respectivamente, y disminuyó el ABC(0- α), la C_{máx} y la C_∞ en plasma de la NE en 34%, 38% y 26%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario no se vieron afectadas significativamente por la coadministración de Brevinor; sin embargo, el ABC(0- α) y la C_{máx} del ritonavir fueron 45% y 63% superiores, respectivamente, en comparación con los datos históricos en mujeres que recibieron monoterapia con Telzir® / ritonavir. Además de disminuir la exposición a los anticonceptivos hormonales, la coadministración de Telzir® con ritonavir y Brevinor produjo aumentos clínicamente significativos en las concentraciones de aminotransferasas hepáticas de algunos sujetos sanos. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación (véase Advertencias y Precauciones).

Hierba de San Juan o hipérico: Es posible que haya una reducción en las concentraciones séricas de amprenavir al emplear concomitantemente la preparación herbal de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Quetiapina: Debido a la inhibición de la CYP3A por fosamprenavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de fosamprenavir y quetiapina está contraindicada debido a que puede aumentar la toxicidad relacionada con la quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina en plasma pueden llevar a coma.

Nuevas reacciones adversas:

En pruebas clínicas controladas (n = 166) realizadas en adultos, se ha estudiado la seguridad de la formulación Telzir® en combinación con otros agentes antirretrovíricos. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia (en más de un 5% de los sujetos adultos tratados) consistieron en efectos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y exantema. La mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con Telzir® fueron de intensidad leve a moderada, de iniciación temprana y, en raras ocasiones, limitantes del tratamiento. Para muchos de estos casos, no es claro si los efectos se

relacionaron con Telzir[®], con la terapia concomitante empleada para tratar la enfermedad ocasionada por el VIH, o si fueron el resultado del proceso patológico.

Los efectos adversos se listan por sistema MedDRA y por clase de órganos.

La mayoría de los efectos adversos que se presentan a continuación proviene de dos estudios clínicos realizados a gran escala en pacientes adultos. Se incluyeron los efectos adversos clínicos más frecuentes, relacionados con los fármacos del estudio, de intensidad por lo menos moderada (Grado 2 o más) y que se presentaron en cuando menos 2% de los sujetos.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, parestesia oral.

Trastornos cardiacos: infarto de miocardio.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, síndrome de Stevens Johnson, angioedema.

Durante la terapia, es posible que se presenten erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulosas, con o sin prurito. De manera más general, el exantema se resolverá espontáneamente sin la necesidad de suspender el tratamiento con Telzir[®].

En caso de que se presente exantema severo, o en caso de exantema de intensidad leve o moderada que esté asociado con signos sistémicos o mucosos, se deberá suspender definitivamente la terapia con Telzir[®].

Trastornos renales y urinarios: Litiasis renal

Trastornos generales y en el sitio de administración: Fatiga.

Se observó un perfil similar de efectos adversos en las pruebas clínicas de Telzir[®] administrado en combinación con dosis bajas de ritonavir (n = 534).

En algunos pacientes se han comunicado casos de redistribución lipídica, incluyendo una disminución en la grasa periférica subcutánea, un aumento en la

grasa intraabdominal, hipertrofia mamaria y una acumulación de grasa retrocervical (joroba de búfalo), al administrar un régimen antirretrovírico que incluye algún inhibidor de la proteasa. También se han comunicado anormalidades metabólicas, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, al administrar un régimen que incluye algún inhibidor de la proteasa.

Se han comunicado casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica con inhibidores de la proteasa.

Han surgido comunicaciones de aumentos en las concentraciones de creatina-fosfocinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis, al administrar inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

Se han producido comunicaciones de aumentos en el sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos que recibieron terapia antirretrovírica con inhibidores de la proteasa.

En general, las anormalidades de laboratorio clínicamente significativas que podrían esperarse que se relacionen potencialmente con el tratamiento con Telzir® consisten en aumentos en las concentraciones de aminotransferasas, lipasas, así como hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia.

Pacientes pediátricos: El perfil de seguridad de Telzir® con ritonavir en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos estudios (APV29005 y APV20003) en los que 158 sujetos infectados con VIH de entre 2 y 18 años y antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa recibieron Telzir® con ritonavir, y datos de seguridad de un tercer estudio (APV 20002) en el cual 59 sujetos de 4 semanas a <2 años infectados con HIV-1, recibieron Telzir® con ritonavir y antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (de ellos, 5 recibieron sólo dosis únicas de Telzir® con o sin ritonavir). El perfil de seguridad de Telzir® sin dosis bajas de ritonavir en niños se basa en un estudio de cohortes de 20 pacientes de 2 a 6 años de edad del estudio APV29005.

El perfil general de seguridad de Telzir® con o sin ritonavir en pacientes pediátricos fue comparable al observado en estudios clínicos con adultos.

El vómito se presentó mas frecuentemente entre los pacientes pediátricos, particularmente en aquellos que recibieron Telzir® sólo. En la mayor parte fue

leve, aunque el vómito llevó a la discontinuación Telzir® en un pequeño número de pacientes.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se presentaron efectos importantes en el desarrollo embrionario en ratas y conejas preñadas. En estos estudios, la exposición sistémica (ABC) en el plasma al amprenavir fue similar (ratas) o menor (conejos) que la exposición en pacientes en estudios clínicos realizados con Telzir®. En vista del bajo grado de exposición en conejos, no se ha podido determinar completamente la toxicidad potencial del Telzir® en el desarrollo.

La formulación Telzir® sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Para evitar la transmisión del virus HIV, expertos en salud recomiendan que cuando sea posible las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos. Cuando no sea posible la alimentación con fórmula láctea, y se considere la alimentación con pecho materno durante el tratamiento con antirretrovirales, se deben seguir las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento.

Basados en datos en animales, y aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que amprenavir pueda secretarse en la leche materna

3.4.8. GILENYA® 0.5 mg CÁPSULA DURA

Expediente : 20032912
Radicado : 14028340
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Cada capsula dura contiene 0.5 mg de fingolimob (como clorhidrato)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Gilenya® está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

Acta No. 09 de 2014

Página 408 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.4.7., en el sentido de ajustar las indicaciones y las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario, incluyéndolas en el inserto y la declaración sucinta (versión 2013-PSB/GLC-0625-s de 5 de septiembre de 2013), para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.4.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la declaración sucinta, versión 2013-PSB/GLC-0625-s de 5 de septiembre de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.9. FITOMENADIONA VITAMINA K1 1 mg / mL

Expediente : 19936765
Radicado : 2013091237
Fecha : 2013/08/15
Interesado : Grupo de Medicamentos

Composición: Cada ampolla contiene fitomenadiona (Vitamina K) 1 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hemorragias asociadas a hipoprotrombinemia, causada por medicamentos que afecten la síntesis de la vitamina o enfermedades que disminuyen su absorción. Tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. En recién nacidos puede presentar anemia hemolítica y hemoglobinuria. La inyección iv debe administrarse muy lentamente. La solución debe estar límpida en el momento del uso. Si las ampollas no han estado correctamente almacenadas pueden presentar turbidez o separación de fases. Dado el caso se desechara la ampolla. No debe mezclarse con otras sustancias para administración parenteral, no sobrepasar las dosis recomendadas por la posibilidad de producir hemólisis.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones y Advertencias, solicitadas ya que revisadas las actas se toman del Acta No. 7 de 27 de marzo de 2006, numeral 2.1.2.14 y con las aprobadas en el Registro inicial sugiriendo:

Hipersensibilidad al medicamento. En recién nacidos puede presentar anemia hemolítica y hemoglobinuria y hiperbilirrubinemia. La posibilidad de reacciones alérgicas incluye anafilactoideas, dolor local y a veces eritema en el sitio de la inyección. Enfermedad hepática severa. Precauciones y advertencias: embarazo, lactancia, interacciones con otras drogas, precauciones generales vía intravenosa: el uso crónico de este medicamento puede producir una temporaria resistencia a la depresión de protrombina causada por anticoagulantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia son:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. En recién nacidos puede presentar anemia hemolítica y hemoglobinuria y hiperbilirrubinemia. La posibilidad de reacciones alérgicas incluye anafilactoideas, dolor local y a veces eritema en el sitio de la inyección. Enfermedad hepática severa.

Precauciones y advertencias: embarazo, lactancia, interacciones con otras drogas, precauciones generales vía intravenosa: el uso crónico de este medicamento puede producir una temporaria resistencia a la depresión de protrombina causada por anticoagulantes.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. DIACEREINA

Radicado : 14034875

Fecha : 10/04/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo Diacereina.

Acta No. 09 de 2014

Página 410 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Lo anterior, teniendo en cuenta que la Agencia Nacional Francesa de Seguridad de Medicamentos y Productos de la Salud (ANSM) realizó un comunicado el 30 de Noviembre de 2012 en el cual evidenció una serie de eventos adversos persistentes relacionados con el uso de medicamentos que contenían Diacereína como principio activo. Además, evaluó la eficacia del principio activo en el tratamiento del dolor y la mejora funcional de la osteoartritis encontrándola baja. A raíz de este proceso de reevaluación en la relación del balance riesgo/beneficio para estos medicamentos, la agencia Francesa tomo la determinación de llevar este asunto a nivel europeo.

Debido a los antecedentes presentados acerca de la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios gastrointestinales, como diarrea y trastornos hepáticos asociados a diacereína, el comité de evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) inició la revisión pertinente.

Posteriormente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través del PRAC, en un comunicado emitido el 07 de Marzo de 2013 evaluó los medicamentos que contienen diacereína y recomendó que se mantuvieran disponibles en el mercado pero con restricciones, con el fin de manejar los riesgos graves de eventos gastrointestinales como diarrea y efectos a nivel hepático.

En noviembre de 2013 el PRAC recomendó la suspensión de la diacereína debido a las preocupaciones sobre los riesgos de diarrea severa y efectos en el hígado. Se agruparon las recomendaciones finales del PRAC y se enviaron al Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados-Medicamentos Humanos (CMDh) para su consideración en su reunión de los días 17-19 de marzo de 2014.

El 19 de marzo de 2014, el Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados-Medicamentos Humanos (CMDh) recomendó restringir el uso de los medicamentos que contienen diacereína con el fin de manejar los riesgos de eventos gastrointestinales como diarrea y efectos a nivel hepático.

Debido a los riesgos asociados a la diarrea severa, la diacereína ya no se recomienda en pacientes mayores de 65 años. También se aconseja que los pacientes comiencen el tratamiento con la mitad de la dosis estándar (es decir, 50 mg) y suspendan el medicamento “diacereína” si se produce diarrea.

Además, los medicamentos que contienen diacereína no deben ser administrados a pacientes con enfermedad hepática o antecedentes de enfermedad hepática, y con

monitoreo constante por parte del personal médico a sus pacientes para detectar signos tempranos de problemas hepáticos.

Por otra parte la Agencia Europea recomienda a los médicos tener en cuenta que, con base en los datos disponibles, el uso de diacereína ha de limitarse a tratar los síntomas de la osteoartritis en cadera o rodilla. Adicionalmente el tratamiento sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento de la osteoartritis.

Una vez revisada la información proveniente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos de la Salud (ANSM), se procedió a la búsqueda en otras agencias regulatorias, con el fin de conocer la gestión realizada con la alerta relacionada del asunto; se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia.

En consecuencia, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora lo siguiente:

Restricción en el uso del medicamento Diacereina:

Se recomienda incluir como advertencia en el etiquetado de los productos que contienen este principio activo:

- No se recomienda su uso a partir de los 65 años de edad.
- No debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática o antecedentes de enfermedad hepática.
- El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, incrementándose posteriormente a 100 mg/día.
- El tratamiento debe suspenderse cuando se presente diarrea.
- Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de alteraciones hepáticas.
- Solo debe usarse como coadyuvante en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo Diacereina, con el fin de incluir en el ítem de Advertencias, lo siguiente:

- Use con precaución en pacientes mayores de 65 años.
- No debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática o antecedentes de enfermedad hepática.
- El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, incrementándose posteriormente a 100 mg/día.
- Se recomienda suspender la terapia con Diacereina en los pacientes que presenten diarrea y/o alteraciones de las enzimas hepáticas.
- Se debe vigilar la función hepática.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. COAGIL VII®

Expediente : 20059932
Radicado : 2014025206/2013027020
Fecha : 2014/03/06
Interesado : Valentech S.A.S.

Composición: Cada vial de Coagil VII® contiene Factor VIIA recombinante de coagulación, Eptacog Alfa, 60 KUI (1,2 mg), 120 KUI (2,4 mg) ó 240 KUI (4,8 mg).

Forma farmacéutica: Liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones Coagil VII® está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos:

- En pacientes con hemofilia congénita o inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 Unidades Bethesda (BU).
- En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII.
- En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb -IIIa y/o HLA, y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones: En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento con Coagil VII®.

En dicha situación se pueden encontrar pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar Coagil VII® a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con Coagil VII® en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Coagil VII® durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las Indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el posparto.

Lactancia

Se desconoce si rFVIIa se excreta por la leche materna. No se ha estudiado en animales si rFVIIa se excreta por la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Coagil VII® se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Coagil VII® para la madre.

Advertencias: Como factor de coagulación VIIa recombinante, Coagil VII® puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino), existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En estos casos se debe considerar el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas

iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Si estos síntomas aparecen, se debe advertir al paciente que debe interrumpir el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de hemorragias graves, el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o si no es posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si no se puede controlar la hemorragia es obligatoria la atención en el hospital. Los pacientes/cuidadores deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de Coagil VII®.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de Coagil VII®. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de trastornos hemorrágicos.

- Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis

Coagil VII® debe administrarse tan pronto como sea posible luego de iniciarse un episodio hemorrágico. El medicamento se administra como inyección en bolo intravenoso (durante 2 a 5 minutos) y la dosis inicial recomendada es de 90 µg por Kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de Coagil VII® puede ser necesario administrar inyecciones adicionales cada 2 o 3 horas hasta lograr la hemostasia. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes

pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos.

Posología

Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia.

De ser necesario continuar con el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos leves a moderados (incluyendo atención ambulatoria)

La administración precoz ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas, de intensidad leve a moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:

- Dos a tres inyecciones de 90 µg/Kg de peso, administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 µg/Kg de peso.
- Una única inyección de 270 microgramos por µg/Kg de peso

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas.

Episodios hemorrágicos graves:

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el centro hospitalario. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1 - 2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2 - 3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo / cirugía:

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y a continuación a intervalos de 2 - 3 horas durante las primeras 24 - 48 horas, dependiendo de la intervención practicada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, se debe mantener la administración de la dosis a intervalos de 2 - 4 horas, durante 6 - 7 días. A

continuación, se puede aumentar el intervalo de dosificación a 6 - 8 horas durante otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados durante 2 - 3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

- Hemofilia adquirida:

Dosis e intervalos de dosificación:

Coagil VII[®] se debe administrar tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada es de 90 µg/Kg de peso, administrada mediante inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial de Coagil VII[®], se pueden administrar más inyecciones en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el carácter invasivo de los procedimientos o la cirugía a realizar.

El intervalo tras la dosis inicial debe ser de 2 – 3 horas. Una vez que se ha conseguido el control de la hemostasia, el intervalo de dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante tanto tiempo como se considere necesario.

- Deficiencia de factor VII:

Dosis e intervalos de dosificación:

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 15 - 30 µg/Kg de peso corporal administrada cada 4 - 6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y frecuencia de administración deben adaptarse individualmente dependiendo de la respuesta de cada persona.

- Trombastenia de Glanzmann:

Dosis e intervalos de dosificación:

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 µg (rango 80 - 120 µg) por kg de peso corporal administrada a intervalos de 2 horas (1,5 - 2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua.

Para aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas son primera línea de tratamiento en la trombostenia de Glanzmann.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre Coagil VII[®] y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones ricas en actividad fibrinolítica, tales como la cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y terapia con Coagil VII[®] es limitada.

Efectos Adversos: Raramente se reportan reacciones de hipersensibilidad (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis).

Efectos adversos graves:

- Trombos en las arterias o en el corazón que han producido infarto de miocardio o cerebral.
- Trombos en las venas de los pulmones, piernas o en el lugar de la inyección.
- Trombos en el hígado principalmente en pacientes con enfermedad hepática, o sometidos a cirugía hepática.
- Reacciones anafilácticas

En la gran mayoría de los casos reportados de trombos, los pacientes tenían predisposición a sufrir trastornos trombóticos debido a factores de riesgo preexistentes.

Efectos adversos menos graves

Con poca frecuencia (entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100 dosis) se han reportado efectos adversos tales como reacciones alérgicas en la piel, fiebre y casos de respuesta inadecuada al tratamiento.

De forma rara (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis) se han reportado análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado y náuseas.

Se han descrito casos de formación de anticuerpos frente a FVII (frecuente (=1/100 a <1/10)). En algunos casos los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio in vitro. En la mayoría de estos casos estaban presentes factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de FVII. Se debe monitorizar a los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Coagil VII[®] en busca de anticuerpos frente al factor VII.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

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 el recurso de reposición interpuesto por el interesado mediante escrito con radicado No. 2014025206 de 06/03/2014, con el fin de que se revoque la decisión contenida en la Resolución No. 2014001895 del 29 de enero de 2014 (notificada el 20/02/2014), en la cual se negó la Evaluación Farmacológica para el producto COAGIL VII[®], con la siguiente composición: cada vial de Coagil VII[®] contiene Factor VIIA recombinante de coagulación, Eptacog Alfa, 60 KUI (1,2 mg), 120 KUI (2,4 mg) ó 240 KUI (4,8 mg). Forma farmacéutica: Liofilizado para reconstituir a solución inyectable. Fabricante: Zao Generium- Vladimir region 601125 – Federación Rusa, con base en el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 42 segunda parte de 17, 18 y 19 de septiembre de 2013 numeral 3.1.3.1. y en su lugar se apruebe la evaluación farmacológica para el producto así como el inserto presentado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos expuestos por el interesado de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial de Coagil VII[®] contiene Factor VIIA recombinante de coagulación, Eptacog Alfa, 60 KUI (1,2 mg), 120 KUI (2,4 mg) ó 240 KUI (4,8 mg).

Forma farmacéutica: Liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones Coagil VII[®] está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos:

- En pacientes con hemofilia congénita o inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 Unidades Bethesda (BU).
- En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII.
- En pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb -IIIa y/o HLA, y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones: En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento con Coagil VII[®].

En dicha situación se pueden encontrar pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar Coagil VII[®] a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con Coagil VII[®] en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Coagil VII[®] durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las Indicaciones (Del registro) aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el posparto.

Lactancia

Se desconoce si rFVIIa se excreta por la leche materna. No se ha estudiado en animales si rFVIIa se excreta por la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Coagil VII[®] se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Coagil VII[®] para la madre.

Advertencias: Como factor de coagulación VIIa recombinante, Coagil VII[®] puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino), existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan

desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En estos casos se debe considerar el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Si estos síntomas aparecen, se debe advertir al paciente que debe interrumpir el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de hemorragias graves, el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o si no es posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si no se puede controlar la hemorragia es obligatoria la atención en el hospital. Los pacientes/cuidadores deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de Coagil VII®.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de Coagil VII. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de trastornos hemorrágicos.

- Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis

Coagil VII® debe administrarse tan pronto como sea posible luego de iniciarse un episodio hemorrágico. El medicamento se administra como inyección en bolo intravenoso (durante 2 a 5 minutos) y la dosis inicial recomendada es de 90 µg por Kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de Coagil VII® puede ser necesario administrar inyecciones adicionales cada 2 o 3 horas hasta lograr la hemostasia. La duración

del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos.

Posología

Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia.

De ser necesario continuar con el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos leves a moderados (incluyendo atención ambulatoria)

La administración precoz ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas, de intensidad leve a moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:

- Dos a tres inyecciones de 90 µg/Kg de peso, administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 µg/Kg de peso.
- Una única inyección de 270 microgramos por µg/Kg de peso

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas.

Episodios hemorrágicos graves:

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el centro hospitalario. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1 - 2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser

tratada durante 2 - 3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo / cirugía:

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y a continuación a intervalos de 2 - 3 horas durante las primeras 24 - 48 horas, dependiendo de la intervención practicada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, se debe mantener la administración de la dosis a intervalos de 2 - 4 horas, durante 6 - 7 días. A continuación, se puede aumentar el intervalo de dosificación a 6 - 8 horas durante otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados durante 2 - 3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

- **Hemofilia adquirida:**

Dosis e intervalos de dosificación:

Coagil VII[®] se debe administrar tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada es de 90 µg/Kg de peso, administrada mediante inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial de Coagil VII[®], se pueden administrar más inyecciones en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el carácter invasivo de los procedimientos o la cirugía a realizar.

El intervalo tras la dosis inicial debe ser de 2 – 3 horas. Una vez que se ha conseguido el control de la hemostasia, el intervalo de dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante tanto tiempo como se considere necesario.

- **Deficiencia de factor VII:**

Dosis e intervalos de dosificación:

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 15 - 30 µg/Kg de peso corporal administrada cada 4 - 6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y frecuencia de administración deben adaptarse individualmente dependiendo de la respuesta de cada persona.

- **Trombastenia de Glanzmann:**

Dosis e intervalos de dosificación:

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 µg (rango 80 - 120 µg) por kg de peso corporal administrada a intervalos de 2 horas (1,5 - 2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua.

Para aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas son primera línea de tratamiento en la trombostenia de Glanzmann.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre Coagil VII[®] y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones ricas en actividad fibrinolítica, tales como la cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y terapia con Coagil VII[®] es limitada.

Efectos Adversos: Raramente se reportan reacciones de hipersensibilidad (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis).

Efectos adversos graves:

- Trombos en las arterias o en el corazón que han producido infarto de miocardio o cerebral.
- Trombos en las venas de los pulmones, piernas o en el lugar de la inyección.
- Trombos en el hígado principalmente en pacientes con enfermedad hepática, o sometidos a cirugía hepática.
- Reacciones anafilácticas

En la gran mayoría de los casos reportados de trombos, los pacientes tenían predisposición a sufrir trastornos trombóticos debido a factores de riesgo preexistentes.

Efectos adversos menos graves

Con poca frecuencia (entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100 dosis) se han reportado efectos adversos tales como reacciones alérgicas en la piel, fiebre y casos de respuesta inadecuada al tratamiento.

De forma rara (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis) se han reportado análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado y náuseas.

Se han descrito casos de formación de anticuerpos frente a FVII (frecuente (=1/100 a <1/10)). En algunos casos los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio in vitro. En la mayoría de estos casos estaban presentes factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de FVII. Se debe monitorizar a los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Coagil VII[®] en busca de anticuerpos frente al factor VII.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2013027020, 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.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. AREAS ESPECIALES DE FABRICACION DE PRODUCTOS CON FINASTERIDA

Radicado : 14017679
Fecha : 27/02/2014
Interesado : Andrés Sierra L.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto en cuanto a si los productos que cuentan en su formulación con el principio activo Finasterida requieren áreas especiales de

fabricación, teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.11.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que los productos que cuentan en su formulación con los principios activos Finasterida, no requieren de áreas especiales de fabricación, por lo tanto la misma podrá efectuarse en las mismas áreas y con los mismos equipos usados para la fabricación de otros medicamentos que no requieran área especial de manufactura, siempre y cuando se realicen por campaña y se demuestre la ausencia de trazas antes de comenzar una nueva fabricación, lo cual deberá ser comprobable a través de registros de producción o en reemplazo de éste análisis, se disponga de la metodología de limpieza validada y se implemente un monitoreo periódico de trazas.

3.11.2. APROSTADIL AMPOLLAS

Radicado : 14016188
Fecha : 27/02/2014
Interesado : Clínica Universidad de la Sabana

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre la posibilidad de utilizar en enfermedad vascular periférica el aprostadil de 500 mcg, realizando las diluciones de manera que se garantice la administración de la dosis prescrita (80 mcg), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- En el mercado existen dos concentraciones diferentes del medicamento con principio activo “Alprostadil”; estas corresponden a 500 y 20 mcg, respectivamente.
- A pesar que ambas tienen la misma composición (principios activos y excipientes) y solo cambia la concentración, las indicaciones en el registro sanitario son diferentes:

Alprostadil ampolla 500 mcg: Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva. Uso exclusivo en pediatría y especialistas.

Alprostadil ampolla 20 mcg: Tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de Fontaine, cuando no es posible un tratamiento alternativo o este es ineficaz.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra inconvenientes en lo propuesto por el interesado. Sin embargo, la Sala considera que son aspectos que se pueden resolver por medio de los sistemas de dosis unitaria en la farmacia con el personal competente de acuerdo a las buenas prácticas de elaboración.

3.11.3. DESLODEX[®] - D

Expediente : 20019329
Radicado : 14028197
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Novamed S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto si es posible administrar a los voluntarios sanos cápsulas con 20 mg de fenilefrina (en microgránulos), correspondientes a los mismos microgránulos que se emplean en el producto Deslodex[®] D, obtenidos de lotes industriales del mismo, a fin de evitar la exposición a la Desloratadina en voluntarios sanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que la información presentada no es clara y es incompleta, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que no es posible conceptuar sobre su solicitud.

3.11.4. ACIDO PIPEMIDICO 400 mg

Expediente : 20005968
Radicado : 2013122195
Fecha : 2014/03/25
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada tableta contiene ácido pipemídico trihidrato equivalente a 400mg de ácido pipemídico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

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.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos consulta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respecto a la información para prescribir de acuerdo con el Global Labeling Revisión GLU V02 de 06 de noviembre de 2007 revisión de octubre de 2013 recomendada en Acta No. 50 de 2013 numeral 3.14.2 por cuanto en las contraindicaciones y advertencias aprobadas en el Registro sanitario se encuentra “Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática” y en la IPP allegada con radicado 2013122195, en el ítem dosis y administración (folio 22) a la letra se indica: “El ácido pipemídico puede ser usado en el rango de dosis normal en pacientes con insuficiencia hepática como también en pacientes que reciben anticoagulantes. Se recomiendan precauciones y evitar la administración en insuficiencia renal severa”. Y en el ítem Precauciones y advertencias a la letra indica: “Debe ser usado con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de ácido pipemídico en pacientes con clearance de creatinina menor a 30mL/mm.” Dado lo anterior la IPP no deja claro si el producto de la referencia debe o no administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática ya que en el ítem dosis y administración está afirmando que puede ser usado en el rango de dosis normal en pacientes con insuficiencia hepática. El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita al respecto conceptuar ratificando la aprobación de la IPP de la referencia o requiriendo al interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 50 de 2013, numeral 3.14.2., en el sentido de recomendar la aprobación de la información para prescribir, teniendo en cuenta que el principio activo debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática a la dosis normal y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 30mL/min).

Acta No. 09 de 2014

Página 428 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.11.5. LISTADO DE MEDICAMENTO DE VENTA LIBRE-OTC

Radicado : 13075831
Fecha : 09/09/2013
Interesado : Rowell Farmaceutica S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la siguiente información:

1. ¿Qué normatividad acoge como oficial el listado de Medicamentos de Venta Libre – OTC que se puede consultar en la página oficial del INVIMA?
2. ¿Un medicamento incluido en dicho listado, solo se puede eliminar si de por medio existe un concepto previo de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que la normatividad que acoge a los medicamentos de venta libre es la Resolución 00886 de 2004 del 29 de Marzo de 2004 del Ministerio de la Salud y Protección Social: “Por la cual se adoptan los criterios para la clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre”. En la misma reza, con respecto al listado de medicamentos OTC: “De conformidad con el artículo 15 del Decreto 00936 de 1996, a la Sala Especializada de Medicamentos, Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, le corresponde proponer, a la luz de los avances técnico-científicos, la actualización de los requisitos exigidos por el INVIMA dentro del proceso de expedición de registro sanitario para los productos farmacéuticos que así lo requieran” lo que le da la competencia a la Sala por medio de sus conceptos, para incluir o excluir los medicamentos del listado mencionado.

3.11.6. RELIANCE®

Radicado : 13079372
Fecha : 19/09/2013
Interesado : Merck S.A.

Acta No. 09 de 2014

Página 429 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, que teniendo en cuenta la respuesta al radicado 13045738 del 12/06/2013 Derecho de petición, con radicado 13069740 de la Comisión Revisora, se informa que de acuerdo con la respuesta allegada ésta presenta pocos elementos que justifican la petición solicitada inicialmente y es precisamente el punto de preocupación de la compañía, por lo que no se encuentra documentación alguna sobre eficacia y seguridad durante la búsqueda de soporte científico para presentar ante la Sala de la Comisión Revisora.

Además, se soporta la falta de estudios clínicos el hecho que el laboratorio interesado no ha inscrito estudios de esclerosis múltiple a una base de datos pública, lo cual se establece como parte de la Declaración de Helsinki como obligatorio para poder realizar estudios clínicos en humanos desde 2008.

Igualmente, es necesario aclarar el hecho de considerar que el interferon beta 1 A Reliance, tiene una “innovación en proceso” toda vez que los productos que se encuentran en el mercado colombiano cuya sustancia activa es el interferon beta 1 A, tiene como sistema de expresión las células de hámster chino (CHO), por lo tanto por ningún motivo el interferon beta 1 A Reliance, puede considerarse que tuvo una innovación en el proceso.

Por lo tanto se reitera el interés en exigir datos obtenidos de estudios propios publicados antes de aprobar medicamentos biológicos teniendo en cuenta el potencial inmunogénico, variabilidad de respuesta y complejidad de manufactura que estos medicamentos tienen.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada por el interesado.

3.11.7. BIOSIMILARES

Radicado : 14035970
Fecha : 14/04/2014
Interesado : AFIDRO

CONCEPTO: A pesar de la ausencia de una norma específica, para la evaluación de los estudios biotecnológicos, como lo ordena la ley 1438 de 2011, la Sala ha

venido aplicando los criterios pertinentes en la evaluación de los productos biotecnológicos tanto originales como sus biosimilares de competencia.

La Sala es consciente de que a pesar de su origen, se trata de medicamentos y por lo tanto deben cumplir con los requisitos indispensables para garantizar razonablemente su seguridad y eficacia.

Ahora bien, por tratarse de moléculas de alta complejidad y de difícil caracterización, la Sala recomendó hace ya más de 10 años (Acta No. 14 de 2003, numeral 2.4.2.) que los productos biológicos competidores no se aceptarían como alternativa a los estudios clínicos, estudios farmacocinéticos y en su defecto deberían presentarse estudios clínicos con sus propias preparaciones. Entonces no puede señalarse al INVIMA de conceder registros a productos biológicos sin una demostración objetiva y suficiente de su seguridad y eficacia.

Al hacer referencia a las recomendaciones de organismos como la OMS, EMA y otras instituciones de referencia, debe tenerse en cuenta que INVIMA reconoce las guías y lineamientos propuestos y con base en esas recomendaciones establece un criterio propio de evaluación.

En la obligación del Estado de la protección de la Salud Pública, le corresponde al INVIMA hacer la evaluación de la seguridad y eficacia de los productos a los que se les concederá Registro Sanitario para su comercialización, teniendo en cuenta la información legal, científica y técnica presentada por el interesado y la experticia de sus profesionales y asesores de acuerdo al estado del arte universalmente conocido y de acuerdo a la normas establecidas, sin exigencias adicionales injustificadas.

No puede el INVIMA en su función, caer en el error de aceptar *a priori* que todo producto de competencia de la industria de investigación y desarrollo, constituye un riesgo para la Salud.

Actualmente la Sala exige estudios clínicos a los productos biológicos, realizados con sus propias preparaciones y una completa caracterización fisicoquímica y biológica, teniendo como referente al producto innovador.

Adicionalmente, vale la pena señalar que las inquietudes de la Sala que la motivaron a las recomendaciones del Acta No. 14 de 2003, numeral 2.4.2. han comenzado a ser reevaluadas teniendo en cuenta el gran avance tecnológico que permite tener métodos de producción más controlables y desarrollos

instrumentales y fisicoquímicos que permiten ser cada día más precisos en las determinaciones de las complejas estructuras de las moléculas obtenidas por biotecnología.

El INVIMA puede asegurar hoy en día, razonablemente, que los productos biológicos competidores aprobados son tan seguros y eficaces como los innovadores.

Si todos apuntamos en la misma dirección, nuestras preocupaciones por tener los medicamentos seguros y eficaces que el país necesita, podrían ser minimizadas.

3.11.8. INSULINA GLARGINA 100 UI / mL

Radicado : 14017063
Expediente : 20060088
Fecha : 26/02/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014 numeral 3.1.3.5, en el siguiente sentido:

1. Aclarar si se presentó estudios comparativos preclínicos, como soporte para la aprobación de la evaluación farmacológica, tal como fue solicitado mediante Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.13.
2. Aclarar por qué se aprobó la indicación del medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, si el estudio citado en el Acta No. 2 de 2014 publicado en Clinical Trials y allegado para la aprobación de la molécula en esta instancia no fue realizado con pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
3. Aclarar si los estudios preclínicos comparativos y clínicos aportados por el solicitante del registro fueron realizados con pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, diferente del estudio mencionado en el Acta No. 2 del 2014, el cual ya se sabe que solo se hizo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
4. Informar los títulos de los estudios preclínicos comparativos y clínicos aportados por el interesado para lograr la aprobación de la evaluación farmacológica.

Acta No. 09 de 2014

Página 432 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

5. Aclarar si se presentaron evaluaciones de inmunogenicidad de acuerdo a las recomendaciones dadas por las guías de la EMEA, donde se especifica que los estudios deben ser de 12 meses de seguimiento.

6. Aclarar si se presentaron a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, estudios de clamp de acuerdo a la recomendación de las guías de la EMEa, para la aprobación de estos productos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que consideró suficiente y satisfactoria la información de caracterización físicoquímica, preclínica, clínica e inmunogénica aportada en su momento para aprobar el producto Insulina Glargina (Elixym Bioharmaceutical S.A.S.; en las indicaciones propuestas. Adicionalmente, la Sala invita a allegar información sobre la falta de efectividad y seguridad del producto, tal que haga reconsiderar la recomendación emitida en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.3.5.

La Sala recuerda que al hacer referencia a las recomendaciones de organismos como EMA y otras instituciones de referencia, debe tenerse en cuenta que INVIMA reconoce las guías y lineamientos propuestos y con base en esas recomendaciones establece un criterio propio de evaluación.

Por otro lado, en la actualidad la globalización y la disponibilidad de medios tecnológicos, llevan a que fluya la información sobre los avances técnicos y científicos en medicamentos, tanto de innovación como similares; así como sobre la vigilancia y control sobre el uso de los mismos, en cualquier lugar del mundo. Lo anterior lleva a la Sala, de acuerdo con su competencia, a disponer de actualización constante que permite miradas técnicas y objetivas de los productos que se presentan ante el INVIMA y con base en las mismas, tomar decisiones suficientemente soportadas.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. SINO – IMPLANT II SINO-IMPLANT II MARCA ZARIN

Expediente : 20069479/20062372

Radicado : 2013132381/13080075/13080380

Acta No. 09 de 2014

Página 433 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/03/11

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos Y Productos Biológicos

Composición: Cada implante subcutáneo contiene levonorgestrel 75 mg, son 2 varillas para un total de 150 mg

Forma farmacéutica: Implante subdérmico

Indicaciones: Implante subdérmico anticonceptivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo conocido o sospechado. Desorden o actividad tromboembólica venosa.

Precauciones: Presencia o historia de enfermedad hepática severa o crónica. Presencia de historia de tumores malignos.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar lo referente al Concepto emitido en el Acta No. 02 del 3, 4 y 5 de febrero de 2014, Numeral 3.1.5.1., por cuanto el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.2.3 solamente fueron solicitados por el interesado Progine S.A. y aprobados por Comisión Revisora los Estudios Farmacoinéticos; mientras que en el presente trámite para el producto de la referencia, el interesado Lafrancol S.A.S. está solicitando Aprobación de: Nueva forma Farmacéutica, Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Dosificación, Grupo Etario y Condición de Venta, para lo cual figura el Código de tarifa consignada 4049, correspondiente a Evaluación Farmacológica la cual debe incluir los items respectivos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que las solicitudes radicadas bajo números 2013132381 (Expediente: 20069479) y 13080075/13080380 (Expediente 20062372), corresponden al mismo producto por tanto la información farmacológica aprobada mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.2.3 aplica para los dos productos SINO – IMPLANT II (Expediente: 20069479), SINO-IMPLANT II MARCA ZARIN (Expediente: 20062372)

La siguiente información farmacológica aplica para los productos de la referencia:

Acta No. 09 de 2014

Página 434 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada implante subcutáneo contiene levonorgestrel 75 mg, son 2 varillas para un total de 150 mg .

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Indicado para mujeres en edad fértil que deseen utilizar anticoncepción a largo plazo.

Contraindicaciones: El implante anticonceptivo es contraindicado para embarazadas y aquellas que estén en periodo de lactancia durante las primeras seis semanas posparto (Criterios Médicos de Elegibilidad para uso Anticonceptivo, Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizado en 2008). Los implantes anticonceptivos Sino Implant no deben ser usados en pacientes con hepatitis aguda y crónica, nefritis, historial de cáncer de mama, diabetes, hipertiroidismo, presión arterial alta, trombosis, anemia de células falciformes, sangrado vaginal de etiología desconocida, enfermedad grave del hígado o ictericia, enfermedades reumáticas, y epilepsia. Sino Implant no debe insertarse en mujeres que sospechan embarazo. Las mujeres que toman anticoagulantes no deben usar este producto.

Precauciones: Las usuarias de Sino Implant deben visitar regularmente las instalaciones médicas mencionadas anteriormente para realizar visitas de seguimiento.

- Las mujeres que se embarazan durante el uso de Sino Implant deberán consultar con un médico para retirar sus implantes y llevar el embarazo a término.
- El implante debe ser retirado a final de los 4 años de uso, porque se vuelve menos efectivo. Puede ser retirado en cualquier momento dentro del periodo de los 4 años si una mujer quiere dejar de usar el método por cualquier razón.
- Se debe tener cuidado de no causar daño a las varillas del implante durante su uso.

Advertencia: Los siguientes son temas de atención que deberán tomarse en cuenta para aquellas que usan o estén considerando el implante anticonceptivo como método anticonceptivo:

- Mujeres con historial de menstruación irregular o mujeres mayores de 45 años no deben usar Sino Implant.

- La paciente debe consultar a un médico si tiene efectos secundarios intolerables debido a Sino Implant. El implante podría ser retirado si es necesario.
- Las mujeres a quienes les han retirado sus implantes y quienes no usan otra forma de anticoncepción pueden esperar que la fertilidad regrese prontamente (Criterios Médicos de Elegibilidad para uso Anticonceptivo, OMS, actualizado en 2008).
- La implantación, seguimiento y retiro del Femplant, deben llevarse a cabo en un centro de planificación familiar y deben ser realizados por profesionales calificados quienes han recibido entrenamiento especializado en el proceso.

Dosificación y grupo etario: Dos varillas del anticonceptivo Sino Implant, se insertan normalmente en la primera semana del ciclo menstrual grupo etario mujeres en edad fértil PA

Vía de administración: Para uso subcutáneo

Interacciones: Algunos medicamentos que disminuyen el efecto del implante anticonceptivo Sino Implant en la prevención de embarazo incluyen barbital, fenitoína, fenobarbital, carbamezapina, oxcarbazepina, primidona, topiramato y rifampicina. Productos y suplementos herbales que contienen *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan ("St. John's Wort") pueden disminuir la eficacia de Sino Implant. Si una usuaria de Sino Implant toma cualquiera de estos medicamentos, ella debería suplementar el Sino Implant con un método adicional de anticoncepción hasta un periodo de 28 días después de discontinuarla. Los médicos y las pacientes deberían discutir este asunto antes de combinar el Sino Implant con cualquiera de estas medicaciones.

Efectos adversos: Náuseas.

- Fatiga, dolor en la espalda y dolor en general.
- Pérdida/ganancia de peso.
- Malestar abdominal.
- Cambios de humor, disminución de la libido, depresión.
- Dolor o picazón del lugar del implante.
- Inflamación del cuello uterino.
- Quistes ováricos. Infección de las vías urinarias.
- Quistes de mama benignos, secreción de la mama.

- Una mujer que tiene acné o vellosidad en exceso en su rostro o cuerpo puede experimentar un empeoramiento de estos problemas; pérdida de cabello, erupción cutánea, picazón o decoloración de la piel.

Condición de venta: Con fórmula médica

3.12.2. HUMOG - 75 HP

Expediente : 20061501

Radicado : 2013044742

Fecha : 2014/03/26

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial contiene Menotropina B.P. equivalente a la actividad de Hormona folículo estimulante 75 U.I. y Hormona luteinizante 75 U.I.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 03 de 24, 25, 26 y 27 de febrero de 2014 numeral 3.1.3.13., en el sentido de revisar y si es el caso conceptuar respecto a las Precauciones y Advertencias, para el producto HUMOG - 75 HP, cuya composición es: Cada vial contiene Menotropina B.P. equivalente a la actividad de Hormona folículo estimulante 75 U.I. y Hormona luteinizante 75 U.I., recomendada su aprobación en el acta mencionada, lo anterior porque parece que las Precauciones y Advertencias corresponden a otro producto que tiene el principio activo Duloxetine y no al producto en estudio.

Respecto al inserto se conceptuó en el Acta No. 03 de 24, 25, 26 y 27 de febrero de 2014 numeral 3.1.3.13. "Por último, la Sala no se pronuncia frente al Inserto por cuanto no se encuentra en la documentación anexa.", se informa que en los folios 137 y 138 del radicado inicial se encontró el inserto.

Favor indicar, si la Norma Farmacológica asignada para el producto es: 9.1.8.0.N10. Finalmente, verificar y si es el caso corregir el número de expediente en el Acta No. 03 de 24, 25, 26 y 27 de febrero de 2014 numeral 3.1.3.13., el cual según la solicitud inicial debe ser 20061501.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos solicita al interesado aclaración de las

Acta No. 09 de 2014

Página 437 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y Advertencias incluidas en el inserto, ya que estas no corresponden al principio activo del producto de la referencia y reenviar el documento para su evaluación.

Adicionalmente la Sala aclara el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.13., en el sentido de indicar que el expediente correspondiente al producto HUMOG - 75 HP es 20061501 y no como aparece en dicha Acta.

3.12.3. AZYDROP® 15 mg/g

Expediente : 20019769
Radicado : 14022600
Fecha : 10/03/2014
Interesado : Laboratories Thea

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014 numeral 3.4.2., en el sentido de eliminar la expresión “Excepto para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa” que se encuentra en el renglón 5 del concepto del consejo internacional sobre las enfermedades que afectan el ojo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.4.2., en el sentido de retirar la frase: “Excepto para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa” del ítem de Advertencias y Precauciones.

3.12.4. LOSEC MUPS TABLETAS GASTRO RESISTENTES 20 mg

Expediente : 227534
Radicado : 14028406
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Astrazeneca UK Limited

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.12.1, en el sentido de aclarar que en el radicado 2013119800 de 21/10/2013 incluido en el anexo 2, el formulario de solicitud de modificación de registro sanitario y la

carta allegada en el folio 10, relacionan únicamente al producto Losec Mups® tabletas gastroresistentes 10mg debido a que esto es lo requerido para los trámites ante la Dirección de Medicamentos, ya que no es posible realizar un trámite para mas de un producto pues el concepto por resolución es emitido para un solo expediente, sin embargo, tal como se evidencia en el formulario dirigido a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (folio 4) del mismo radicado 2013119800 de 21/10/2013 incluido en el anexo 2 del presente documento, para la evaluación de inserto, información para prescribir y texto de contraindicaciones y advertencias se incluyó tanto al producto Losec Mups® tabletas gastroresistentes 10mg como al producto Losec Mups® tabletas gastroresistentes 20 mg debido a que la misma información aplica para los dos productos, por tanto una sola evaluación por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos es requerida.

A pesar de haberse solicitado mediante el formulario dirigido a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la evaluación para los dos productos, por error en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.15., solo se relaciono el producto Losec Mups® tabletas gastroresistentes 10mg.

Es importante aclarar que mediante radicado 2013129447 de 07/11/2013, numeral 2 folios 2 y 3, incluido en el anexo 3 del presente documento, AstraZeneca informo acerca de esta situación.

En línea con lo anteriormente expuesto, para el producto Losec Mups® tabletas gastroresistentes 20mg, se realizó de manera separada una solicitud ante la Dirección de Medicamentos apoyando la solicitud en el concepto emitido por la Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos, por tanto respetuosamente solicitamos se continúe con la evaluación del radicado 2013035250.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.15., quedando así:

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos, para los productos Losec® Mups® Tabletadas Gastroresistentes 10 mg expediente 227660 y Losec Mups tabletas Gastroresistentes 20 mg, Expediente 227534, así:

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Aprobación de inserto versión GI.000-206-774.4.0, fecha de preparación de la versión Octubre de 2013.**

- Aprobación de la información para prescribir versión clave 2-2013 fecha de la versión Octubre de 2013.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al omeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la formulación

Advertencias:

Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Los pacientes tratados con omeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones: en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamina y metolazona. El omeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre el uso de este medicamento si usted está tomando warfarina, clopidogrel o cilostazol (anticoagulantes) o antirretrovirales recetados (medicamentos para la infección por el VIH).

3.12.5. LOSEC MUPS TABLETAS GASTRO - RESISTENTES 20 mg.

Expediente : 227534
Radicado : 2013035250
Fecha : 2013/05/04
Interesado : Astrazeneca UK Limited.

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene omeprazol magnésico equivalente a omeprazol 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Acta No. 09 de 2014

Página 440 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Úlcera péptica y duodenal, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger - Ellison. Coadyuvante en la erradicación del *Helicobacter pylori* en úlcera péptica. Reflujo gastroesofágico sintomático. Dispepsia ácida. Úlceras o erosiones gástricas y duodenales relacionadas con AINES.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, posibilidad de úlcera de origen maligno.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.15., en el sentido de extender el concepto de aprobación de Contraindicaciones y Advertencias, el Inserto versión GI.000-206-774.4.0. Fecha de preparación de la versión Octubre de 2013, y la información para prescribir versión clave 2-2013 fecha de la versión Octubre de 2013, al producto Losec mups tabletas gastroresistentes 20 mg expediente 227534.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.15., quedando así:

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos, para los productos Losec® Mups® Tabletás Gastroresistentes 10 mg expediente 227660 y Losec Mups tabletas Gastroresistentes 20 mg, Expediente 227534, así:

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Aprobación de inserto versión GI.000-206-774.4.0, fecha de preparación de la versión Octubre de 2013.**
- **Aprobación de la información para prescribir versión clave 2-2013 fecha de la versión Octubre de 2013.**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al omeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la formulación

Advertencias:

Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una

enfermedad maligna ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Los pacientes tratados con omeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones: en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamina y metolazona. El omeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre el uso de este medicamento si usted está tomando warfarina, clopidogrel o cilostazol (anticoagulantes) o antirretrovirales recetados (medicamentos para la infección por el VIH).

**3.12.6. MICARDIS® PLUS 80 mg / 25 mg
MICARDIS® PLUS 80 mg / 12,5 mg**

Expediente : 19976402/19928606

Radicado : 2013079835

Fecha : 2014/03/17

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección De Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta contiene telmisartán 80 mg / hidroclorotiazida 25 mg.

Cada tableta contiene telmisartán 80 mg / hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihipertensor

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes o a las sulfonamidas, colestasis y obstrucción biliar, lesión hepática o renal severas, hipercalcemia, hipocalcemia, segundo y tercer trimestre del embarazo, lactancia y menores de 18 años. El medicamento contiene sorbitool por lo que no es adecuado con pacientes con intolerancia a la fructuosa.

Acta No. 09 de 2014

Página 442 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 del 03, 04 y 05 de Febrero de 2014, numeral 3.3.14., debido a que solo se refiere a la aprobación del inserto y la información para prescribir pero no conceptúa respecto a la corrección solicitada en la indicación como figura a continuación:

Tratamiento de la hipertensión esencial:

Como tratamiento combinado a dosis fija, MICARDIS® PLUS está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con el uso de telmisartan e hidroclorotiazida de manera independiente.

CONCEPTO: Revisada la Documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.14 en el sentido de indicar que las indicaciones y contraindicaciones para los productos de la referencia son las conceptuadas en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.3.18., por lo tanto la Sala recomienda recomendar negar el inserto y la información para prescribir para los productos de la referencia.

**3.12.7. VOTRIENT® 200 mg
VOTRIENT® 400 mg**

Expediente : 20024562
Radicado : 2013092424
Fecha : 2014/02/18
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 217 mg de Clorhidrato de pazopanib, equivalente a 200mg de pazopanib base 200mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico (RCC por sus siglas en inglés).

Acta No. 09 de 2014

Página 443 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corregir la versión del folleto para el paciente aprobado en el Acta No. 45 de 2013 numeral 3.3.2, puesto que el allegado es versión abril de 2012, el solicitado en el formulario era Versión 09 de fecha 21 de diciembre de 2012 y el aprobado en el acta es versión GDS09/IPI09 (21 de Diciembre de 2012). Para aclarar la situación anterior el interesado realizo alcance numero 2014017019 para el radicado original 2013092424 el cual se allega con la presente solicitud y da respuesta al requerimiento de la comisión revisora expresado en Acta No. 3 de 2014 numeral 3.12.5 que a la letra indica: “CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que los textos correspondientes a los puntos suspensivos se encuentran en el inserto e información para prescribir versión GDS09/IPI09 de fecha 21 de Diciembre de 2012, los cuales se recomendaron aprobar mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.2.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado aclare la versión del folleto para el paciente ya que en el formato se solicita V09 de fecha 21 de Diciembre de 2012 y la versión que aparece en dicho folleto es Abril 2013.” Mediante alcance 2014017019 el interesado en el numeral 2 indica que la versión correcta del folleto para paciente a ser aprobada es “Versión de fecha abril de 2012”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.2., en el sentido de corregir las versiones folleto para el paciente aprobados para los productos de la referencia, siendo lo correcto Folleto para paciente Versión de fecha abril de 2012.

3.12.8. MULTIHANCE®

Expediente : 20027146
Radicado : 2013115285
Fecha : 2013/10/09
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: cada 1mL de solución contiene Gadobenato de Dimeglumina 529mg

Acta No. 09 de 2014

Página 444 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Rm de hígado para la detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por Ej, carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica. o Rm del cerebro y médula espinal donde mejora la detección de lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por Rm sin contraste.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. 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 revisar los conceptos emitidos mediante Acta No. 42 de 2012 numeral 3.3.6. Expediente: 20027146 Radicado: 12076711 y Acta No. 69 de 2012 numeral 3.4.8. Expediente: 20027146 Radicado: 12037761, para el producto MultiHance® en el sentido de aclarar cual es la dosificación, grupo etario y si se deben modificar las Advertencias y Precauciones especiales de empleo del producto, por lo expuesto a continuación:

En el Acta No. 42 de 2012, numeral 3.3.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomendó aprobar:

Nueva Dosificación:

Adultos:

- RM de hígado: La dosis recomendada de MultiHance es de 0,05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,1 mL/kg de solución 0,5 M.
- RM del SNC: La dosis recomendada es 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 mL/kg de solución 0,5 M.
- Angiografía por RM (ARM): La dosis recomendada de MultiHance en adultos es de 0.05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0.1mL /kg de solución.

Sin embargo mediante Acta No. 69 de 2012 numeral 3.4.8. la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomendó aceptar la modificación del grupo etario a:

Nuevo Grupo etario: Adultos:

- RM de hígado: La dosis recomendada de MultiHance es de 0,05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,1 ml/kg de solución 0,5M.

Acta No. 09 de 2014

Página 445 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- RM del SNC: La dosis recomendada para adultos y para pacientes pediátricos mayores de dos años de edad es 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución 0,5 M.

Respecto a los conceptos anteriores específicamente se solicita aclarar:

- Se mantiene como grupo etario solamente "Adultos" teniendo en cuenta que se incluyen pacientes pediátricos mayores a dos años de edad?

- Se mantiene la dosificación asociada a: • Angiografía por RM (ARM): La dosis recomendada de Multihance en adultos es de 0.05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0.1mL /kg de solución." ya que esta no fue incluida en el concepto del Acta No. 69 de 2012?

- Teniendo en cuenta que en el del Acta No. 69 de 2012 se incluye en el concepto "... pacientes pediátricos mayores de dos años de edad es 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución 0,5 M." se deben modificar las Advertencias y Precauciones especiales de empleo del producto, en el sentido de retirar la frase: "No se ha establecido la seguridad y eficacia de Multihance en pacientes de edad inferior a 18 años. Por lo tanto, no puede recomendarse en este grupo de pacientes"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el grupo etario para el producto de la referencia es:

Grupo etario:

- **RM de hígado: Adultos:** La dosis recomendada de MultiHance es de 0,05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,1 ml/kg de solución 0,5M.
- **Angiografía por RM (ARM):** La dosis recomendada de Multihance en adultos es de 0.05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0.1mL /kg de solución.
- **RM del SNC:** La dosis recomendada para adultos y para pacientes pediátricos mayores de dos años de edad es 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución 0,5 M.

Teniendo en cuenta lo anterior la Sala solicita se modifique la frase en el ítem de Advertencias de: "No se ha establecido la seguridad y eficacia de Multihance en

pacientes de edad inferior a 18 años” por “No se ha establecido la seguridad y eficacia de Multihance en pacientes de edad inferior a 2 años.”

3.12.9. DAPIRONA - ISOMETEPTENO - CAFEINA GOTAS

Expediente : 56122
Radicado : 2013123529
Fecha : 2014/03/26
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 1 mL contiene metamizol sodico monohidrato (dipirona) 300 mg, isometepteno clorhidrato 50 mg, cafeína anhidra 30 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, Antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquier clase de analgésicos y antirreumáticos, úlcera péptica, insuficiencia hepática y/o renal, hemopatías, hipertensión, glaucoma, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis, deficiencia congénita de GGPD, profiria hepática aguda, niños menores de 6 años, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con glaucoma. Puede producir agranulocitosis a veces fatal. Asma bronquial alérgica. En pacientes de edad avanzada con precario estado de salud se recomienda la reducción de la dosis. No debe ingerirse en ayunas. Evítese tomar este medicamento simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 01 de 2014, numeral 3.14.9 por cuanto en este se aprueba la información para prescribir allegada por el interesado mientras que para otro producto con la misma concentración de activo dipirona y allegado por el mismo interesado se conceptuó en el Acta 50 numeral 3.14.3 requiriendo al interesado en lugar de aprobar la información para prescribir. En el acta 50 numeral 3.14.3 a la letra se indica: “CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las contraindicaciones relacionadas con la dipirona como principio activo, que se encuentran conceptuadas en

Acta No. 09 de 2014

Página 447 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

el Acta No. 23 de 2012, numeral 3.3.10.” y en el Acta No. 1 de 2014 numeral 3.14.9 a la letra se indica: **CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir de acuerdo con el Company Core Data Sheet CCDS V04 de 06 de noviembre de 2012, revisión octubre de 2013, para el producto de la referencia. En caso que se deba aplicar el concepto del acta 50 numeral 3.14.3 para los productos de la referencia ¿El interesado únicamente debe incluir las contraindicaciones conceptuadas en el Acta 23 de 2012 numeral 3.3.10 en la información para prescribir o también debe solicitar la modificación del registro sanitario en cuanto a ampliar contraindicaciones y advertencias? Teniendo en cuenta que de requerir la modificación del registro sanitario por cambio en contraindicaciones, la tarifa pagada para el trámite de la referencia no incluiría dicha modificación. Adicionalmente se solicita a la SEMPB de la Comisión Revisora requerir al interesado en el sentido que aclare la versión de la información para prescribir que solicita aprobar por cuanto en el formato F91-PM01-RS solicita la versión CCDI v4 de 6 de noviembre de 2012 revisión octubre de 2013 y en el documento que allega la información para prescribir corresponde a la versión CCSI V4 de mayo de 2012 (Folio 28, último Párrafo del documento). Esta solicitud aplica para el expediente 56122 radicado 2013123529 y expediente 19947565 radicado 2013122121.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2014, numeral 3.14.9., en el sentido que el interesado debe ajustar las contraindicaciones del producto de la referencia a las del Acta No. 23 de 2012, numeral 3.3.10. Adicionalmente, el interesado debe aclarar cuál es la versión de la información para prescribir.

3.12.10. MEDROL® 16 mg TABLETAS

Expediente : 46144

Radicado : 2013100833

Fecha : 2014/03/19

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene metilprednisolona micronizada 16 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 09 de 2014

Página 448 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Terapia corticoesteroide

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de la mismas, hipersensibilidad conocida a las tabletas de metilprednisolona o a la metilprednisolona. La administración de vacunas atenuadas vivas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar lo referente al Concepto para el producto de la referencia, por cuanto en el Acta No. 47 del 5, 6 y 7 de noviembre de 2013, numeral 3.4.7., por cuanto el mismo no se hace extensivo al producto Medrol 16 mg tabletas (Expediente 46144), el cual también figura en la documentación presentada incluyendo el formato de solicitud (folio 5), entre otros.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.4.7., en el sentido de hacer extensivo la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias, y la información para prescribir versión 7.0 de julio 24 de 2013 para el producto Medrol 16 mg tabletas, Expediente 46144.

3.12.11. CRINONE® 8 %

Expediente : 20014986

Radicado : 2013104625

Fecha : 2014/03/18

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la DMPB

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen progesterona micronizada 8,0 g

Forma farmacéutica: Gel vaginal

Indicaciones: Terapia de suplencia hormonal, infertilidad debido a una fase luteal inadecuada.

Contraindicaciones: Alergia conocida a algunos de los componentes, sangrado uterino no diagnosticado, porfiria, lactancia. Uso con precaucion en casos de insuficiencia

Acta No. 09 de 2014

Página 449 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hepatica severa, el producto no deberia ser usado concomitantemente con terapia intravaginal local.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 62 del 2012, numeral 3.13.7, en el sentido que el interesado solicito conceptuar sobre las contraindicaciones y solo se aprobó el inserto y las instrucciones de uso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 62 de 2012, numeral 3.13.7., en el sentido de especificar que las Contraindicaciones para el producto de la referencia son:

Contraindicaciones:

- Sensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Sangrado vaginal sin diagnóstico etiológico
- Sospecha o confirmación de tumor maligno de mama u órganos genitales
- Porfiria aguda
- Tromboflebitis, trastorno tromboembólico, apoplejía cerebral o pacientes con antecedentes de estas afecciones
- Aborto incompleto

3.12.12. NEXAVAR®

Radicado : 2013105259

Fecha : 2014/03/17

Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 200 mg de tosilato de sorafenib micronizado.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.
Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado.

Acta No. 09 de 2014

Página 450 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Contraindicado para los pacientes con hipersensibilidad severa a sorafenib o a cualquiera de los componentes de la fórmula .embarazo y lactancia, mujeres en edad fértil. Toxicidad dermatológica, hipertensión hemorragia, warfarina. Complicaciones en la curación de heridas. Isquemia y/o infarto al miocardio.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el favor de aclarar lo referente al prospecto o texto para el INSERTO del producto de la referencia, por cuanto el acta No. 47 de 2013 numeral 3.3.17, no se hace referencia al mismo; ya que mientras que en el acta figura: " Texto para Inserto CPI 21, basado CCDS 21 del 12 de junio de 2013", en la información contenida en expediente (folios 132 al 140 Prospecto de inserto), presentada por el interesado figura como: " CCPI versión 20-CT/28 Agosto de 2013".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.3.17., en el sentido de corregir la versión del Inserto, siendo lo correcto versión CCPI versión 20-CT/28 Agosto de 2013, para el producto de la referencia.

3.12.13. ADVATE® 2000 FACTOR ANTIHEMOFÍLICO

Expediente : 20061420

Radicado : 2013043856

Fecha : 2013/10/09

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [2000 UI de rFVIII] Octocog alfa.

Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [3000 UI de rFVIII] Octocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

El Grupo de Registros Sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el

Acta No. 09 de 2014

Página 451 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Acta No. 35 de 15 de julio de 2013 numeral 3.1.3.9., en el sentido de corregir si se considera pertinente, el ATC N02BE71 (corresponde a Paracetamol combinaciones con sicolecticos) asignado al producto por el siguiente reportado por el interesado: ATC B02BD02 (corresponde a Factor VIII de coagulación). Adicionalmente, al revisar el título del numeral enunciado y el concepto en cada una de sus partes corresponde al producto Advate® 2000 Factor Antihemofílico, pero se aprobó dentro de la composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [3000 UI de rFVIII] Octocog alfa, en consecuencia si es el caso se debe realizar los ajustes pertinentes a pesar del error del interesado en el formulario de solicitud, que peticionó como nombre del producto Advate® 2000 FACTOR ANTIHEMOFÍLICO, incluyó dentro de la composición la correspondiente a 3000 UI de rFVIII y en cada uno de los conceptos farmacológicos contraindicaciones, precauciones, advertencias entre otros, solamente se referencia Advate® 2000.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.3.9., en el sentido de corregir el código ATC para el producto de la referencia, siendo lo correcto ATC B02BD02. Adicionalmente, la Sala aclara que toda información aprobada mediante el Acta mencionada corresponde a las dos concentraciones del producto, Advate® 2000 y Advate® 3000

3.12.14. IBUPROFENO, FENILEFRINA CLORHIDRATO, CAFEÍNA ANHIDRA, DESLORATADINA

Expediente : 20066051
Radicado : 2013096180
Fecha : 2013/08/27
Interesado : Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos Y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400 mg de ibuprofeno + 20 mg de fenilefrina clorhidrato + 2.5 mg de desloratadina + 30 mg de cafeína anhidra

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Acta No. 09 de 2014

Página 452 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los componentes de la formulación. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. No deberá usarse en pacientes con síndrome de pólipos nasales, angioedema o reactividad broncoespasmódica al ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardiacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardiacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto; ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas.

El grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala pronunciarse sobre la petición de aprobación de las siguientes proclamas publicitarias: “Alivio de congestión y flujo nasal”. “Alivio del malestar general y fiebre”. “Alivio de ojos llorosos y estornudo”. “Con cafeína, como potencializador para alivio de dolores severos” en razón a solicitud realizada en folio 4 de la radicación 2013096180 de 27/08/2013, mediante la cual el interesado solicitó la aprobación de proclamas para empaque, y frente a la cual no se emitió concepto en Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.2. De la misma manera se solicita aclarar el concepto del numeral 3.1.5.2 de la citada acta en el sentido de indicar el código ATC del producto como lo solicitó el interesado en folio 4 de la radicación 2013096180 de 27/08/2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.2., en el sentido de especificar que no encuentra inconveniente en las siguientes proclamas: “Alivio de congestión y flujo nasal”. “Alivio del malestar general y fiebre”. “Alivio de ojos llorosos y estornudo”. Sin embargo, no esta de acuerdo con la frase: “Con cafeína, como potencializador para alivio de dolores severos”.

Adicionalmente, se informa al interesado que la competencia para asignar los códigos ATC es del Grupo de Registros Sanitarios.

3.12.15. TAMSECOX®

Expediente : 20064702
Radicado : 2013081742
Fecha : 2013/07/24
Interesado : Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene tamsulosina clorhidrato 0,4 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación modificada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historias de hipotensión ortoestática, insuficiencia hepática grave. Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas de hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad de determinación del antígeno específico de la próstata.

El grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita aclaración al concepto del Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.11., en el sentido de:

1. Indicar la forma farmacéutica correcta (cápsulas de liberación modificada): En numeral de 3.2.11 de la citada acta, se indica que la forma farmacéutica corresponde a cápsulas. En folio 1 del radicado 2013081742 de 24/07/2013, se indica que la forma farmacéutica corresponde a cápsulas de liberación modificada.
2. Indicar que el fabricante de los Pellets corresponde a Pellets Pharma Limited con domicilio en India.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.11., en el sentido de

corregir la forma farmacéutica para el producto de la referencia, siendo lo correcto: Cápsulas de liberación modificada, y no como aparece en el Acta mencionada y especifica que el fabricante de los Pellets corresponde a Pellets Pharma Limited con domicilio en India.

3.12.16. HYPER RAB®

Expediente : 19999253

Radicado : 2008019596

Fecha : 2008/02/28

Interesado : Dirección De Medicamentos Y Productos Biológicos - Grupo De Registros Sanitarios

Composición: Cada mL contiene proteínas de inmunoglobulina humana con potencia antirabica 150 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Inmunización pasiva contra la rabia después de una exposición o mordedura por animales, simultáneamente contra la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la rabia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y la población pediátrica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto del Acta No. 05 de 2008, numeral 2.8.7, en el sentido de aprobar: Indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones, condición de venta, etc.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2008, numeral 2.8.7., en el sentido de especificar que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales, simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la rabia.

Acta No. 09 de 2014

Página 455 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y la población pediátrica.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

3.12.17. RITALINA® LA 30 mg

Expediente : 19930176
Radicado : 14028333
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrección del concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.20. En el sentido de solicitar que en el concepto sea corregido eliminando la observación: *“Asimismo, la Sala considera se debe allegar el inserto y la declaración sucinta para su evaluación”*

Lo anterior dado a que el inserto y la declaración sucinta allegados para el trámite de aprobación de nueva indicación (versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012) ya fueron aprobados mediante Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte – numeral 3.3.15.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.20., en el sentido de retirar del concepto la frase *“Asimismo, la Sala considera se debe allegar el inserto y la declaración sucinta para su evaluación”*, por cuanto los mismos se recomendaron aprobar mediante Acta No. 42 de 2013, numeral 3.3.15.

3.12.18. RITALINA® LA 40 mg

Expediente : 19930177
Radicado : 14028348
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Acta No. 09 de 2014

Página 456 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrección del concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.18. En el sentido de solicitar que en el concepto sea corregido eliminando la observación: *“Asimismo, la Sala considera se debe allegar el inserto y la declaración sucinta para su evaluación”*

Lo anterior dado a que el inserto y la declaración sucinta allegados para el trámite de aprobación de nueva indicación (versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012) ya fueron aprobados mediante Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte – numeral 3.3.15.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.18., en el sentido de retirar del concepto la frase *“Asimismo, la Sala considera se debe allegar el inserto y la declaración sucinta para su evaluación”*, por cuanto los mismo se recomendaron aprobar mediante Acta No. 42 de 2013, numeral 3.3.15.

3.12.19. RITALINA[®] LA 20 mg CAPSULAS DE LIBERACION

Expediente : 19930175
Radicado : 14028343
Fecha : 21/03/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrección del concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.19. En el sentido de solicitar que en el concepto sea corregido eliminando la observación: *“Asimismo, la Sala considera se debe allegar el inserto y la declaración sucinta para su evaluación”*

Lo anterior dado a que el inserto y la declaración sucinta allegados para el trámite de aprobación de nueva indicación (versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012) ya fueron aprobados mediante Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte – numeral 3.3.15.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.19., en el sentido de

retirar del concepto la frase “*Asimismo, la Sala considera se debe allegar el inserto y la declaración sucinta para su evaluación*”, por cuanto los mismos se recomendaron aprobar mediante Acta No. 42 de 2013, numeral 3.3.15.

3.12.20. ARIXTRA® 7.5 mg /0.6 mL

Expediente : 19968360

Radicado : 2013119000

Fecha : 2013/10/21

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada jeringa prellenada contiene fondaparinux sódico 7,5 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE).

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que puede ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

El interesado solicitó a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora aclare el concepto emitido en el Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.43., en lo que concierne a la frase: "Adicionalmente, la Sala recomienda el cambio en las Reacciones Adversas, así: Rara: Reacción alérgica (que incluyen informas muy poco frecuentes de angioedema, reacción anafilactoides / anafilática)", teniendo en Acta No. 09 de 2014

Página 458 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

cuenta que no es claro en donde se debe efectuar este cambio teniendo en cuenta que el interesado ya lo incluye en el inserto y en la información para prescribir y que la inclusión de la reacción adversa en mención, es la que motiva el cambio de versión del Inserto e Información para prescribir. Por lo tanto solicitamos se indique claramente cuál es el requerimiento al respecto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que se está haciendo una mala interpretación del concepto emitido, por cuanto la Sala recomendó el cambio que el usuario propuso en el ítem de Reacciones Adversas, es decir que no encontró inconveniente en lo anterior, lo que quiere decir que no se refería a un requerimiento.

3.12.21. ARIXTRA 5 mg/0.4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20007673

Radicado : 2013118961

Fecha : 2013/10/21

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada jeringa prellenada por 0,4 mL contiene fondaparinux sódico 5 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que puede ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto u anestesia raquídea/epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Deben tomarse precauciones al indicar el producto a mujeres embarazadas o en periodo de 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 Acta No. 09 de 2014

Página 459 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora aclaración de la aprobación del inserto para el producto Arixtra[®] 5 mg/0.4 mL, expediente 20007673, radicado 2013118961 conceptuado mediante Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.15; por cuanto las indicaciones que aparecen consignadas en el inserto (Folio 9 página 1 y 2) no corresponden en su totalidad con las aprobadas mediante acto administrativo, adicionalmente la vía de administración aprobada para el producto en el registro sanitario corresponde a subcutanea y en el inserto se refiere como solución inyectable para uso subcutáneo e intravenoso (folio 9). Se solicita atentamente conceptuar al respecto para dar continuidad con la aprobación o requerimiento correspondiente al inserto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.29., en el sentido de unificar indicaciones y contraindicaciones los productos Arixtra[®] presentación de 2,5mg/0,5mL, 5mg/0,4mL, 7,5mg/0,6mL y 10mg/0,8mL, quedando así:

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE). Tratamiento de síndrome coronario agudo.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que pueden ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Adicionalmente, la Sala aclara al interesado que el producto se puede utilizar por las dos vías de administración: Subcutánea e intravenosa.

3.12.22. ARIXTRA® 2,5 mg / 0,5 mL

Expediente : 19928346

Radicado : 2013118954

Fecha : 2013/10/21

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada jeringa contiene fondaparinux sódico 2,5 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE). Tratamiento de síndrome coronario agudo.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que pueden ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de 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 aclaración del inserto para el producto Arixtra® 2,5 mg / 0,5 mL, expediente 19928346, radicado 2013118954 aprobado mediante Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.34; por cuanto las Indicaciones que aparecen consignadas en el inserto (Folio 9 página 1 y 2) no corresponden en su totalidad con las aprobadas mediante acto administrativo, adicionalmente la vía de administración aprobada para el producto en el registro sanitario corresponde a subcutánea y en el inserto se refiere como

Acta No. 09 de 2014

Página 461 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

solución inyectable para uso subcutáneo e intravenoso (folio 9). Se solicita atentamente conceptuar al respecto para dar continuidad con la aprobación o requerimiento correspondiente al inserto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.34., en el sentido de unificar indicaciones y contraindicaciones los productos Arixtra® presentación de 2,5mg/0,5mL, 5mg/0,4mL, 7,5mg/0,6mL y 10mg/0,8mL, quedando así:

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE). Tratamiento de síndrome coronario agudo.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que pueden ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Adicionalmente, la Sala aclara al interesado que el producto se puede utilizar por las dos vías de administración: Subcutánea e intravenosa.

3.12.23. ARIXTRA® 10 mg/0.8 mL

Expediente : 19968361
Radicado : 2013118959
Fecha : 2013/10/21

Acta No. 09 de 2014

Página 462 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada jeringa prellenada contiene fondaparinux sódico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE).

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que puede ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de 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 aclaración acerca de la aprobación del inserto para el producto Arixtra® 10 mg/0.8 mL, expediente 19968361, radicado 2013118959 conceptuado mediante Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.29; por cuanto las Indicaciones (Del registro) que aparecen consignadas en el inserto (Folio 9 página 1 y 2) no corresponden en su totalidad con las aprobadas mediante acto administrativo, adicionalmente la vía de administración aprobada para el producto en el registro sanitario corresponde a subcutánea y en el inserto se refiere como solución inyectable para uso subcutáneo e intravenoso (folio 9). Se solicita atentamente conceptuar al respecto para dar continuidad con la aprobación o requerimiento correspondiente al inserto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el

Acta No. 09 de 2014

Página 463 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

concepto emitido en el Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.29., en el sentido de unificar indicaciones y contraindicaciones los productos Arixtra® presentación de 2,5mg/0,5mL, 5mg/0,4mL, 7,5mg/0,6mL y 10mg/0,8mL, quedando así:

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE). Tratamiento de síndrome coronario agudo.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que pueden ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Adicionalmente, la Sala aclara al interesado que el producto se puede utilizar por las dos vías de administración: Subcutánea e intravenosa.

3.12.24. EVIACID®

Expediente : 20068229

Radicado : 2013119559

Fecha : 14/02/2014

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 200 mg de hidróxido de aluminio + 200 mg de hidróxido de magnesio + 20 mg de simeticona.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina masticable

Acta No. 09 de 2014

Página 464 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Antiácido gástrico. Antiflatulento.

Contraindicaciones y Advertencias: No usar en: apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, Alzheimer, constipación.

-Pacientes con falla renal: aumenta el riesgo de hipermagnesemia, hipofosfatemia. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones: En embarazo, lactancia o niños menores de 6 años, consulte a su médico.

No tomar más de 24 cápsulas al día. No usar la dosis máxima por más de 14 días. El uso prolongado puede provocar o agravar: osteomalacia o encefalopatía.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 51 de 02 de diciembre de 2013 numeral 3.1.5.1., en el sentido de revisar y si es el caso corregir la Norma farmacológica asignada al producto: 8.1.0.0.N10, por la siguiente: 8.1.1.0N20. Adicionalmente, en precauciones se coloca "(...) o niños menores de 6 años, consulte a su médico. Como es un producto de venta libre, en la Dosificación y Grupo Etario aprobada se expresa: "Niños Mayores de 12 años y Adultos: 1 a 2 cápsulas blandas masticables entre comidas y a la hora de acostarse o según indicación médica.". Para el grupo etario entre 6 y 12 años, se debe también consultar al médico o se debe corregir las precauciones a "(...) niños menores de doce años, consulte a su médico."

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.5.1., en el sentido de corregir la Norma Farmacológica para el producto de la referencia, siendo lo correcto 8.1.1.0N20.

Adicionalmente, la Sala considera que en el ítem de Precauciones y Advertencias se debe modificar la frase "(...) o niños menores de 6 años, consulte a su médico" por la frase "(...) o niños menores de doce años, consulte a su médico."

3.12.25. TIOCOLFEN®

Acta No. 09 de 2014

Página 465 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20064148
Radicado : 2013075978
Fecha : 11/07/2013
Interesado : Galeno Quimica

Principio activo: Cada cápsula Tiocolchicósido 4 mg + Ibuprofeno 400 mg.

Forma Farmacéutica: Capsula dura con contenido liquido

Indicaciones: Tratamiento de espasmos dolorosos músculo esqueléticos.

Contraindicaciones y Advertencias:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicósido y/o ibuprofeno) y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Pacientes con disfunción hepática severa. Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.
- Debido a que no se disponen de estudios adecuados, también se contraindica su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.
- Otras contraindicaciones: pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardiaca.

Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el Acido Acetil

Acta No. 09 de 2014

Página 466 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Salicílico (ASA) u otros AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto sobre el producto de la referencia, el cual no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.1.5.5., en el sentido de especificar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es: 15.1.0.0.N20

3.12.26. JALRA[®] M 50/500 mg.
JALRA[®] M 50/850 mg.
JALRA[®] M 50/1000 mg.

Expediente: 20011696 / 20005971 / 20005970.
Radicado: 13074561/14044254
Fecha: 2014/05/09
Interesado: Merck S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrección del concepto del Acta No. 48 de 2013, numeral 3.12.30., por cuanto el nombre enunciado en la descripción del concepto no corresponde con la denominación correcta del producto, siendo lo correcto Jalra[®] M y no como se menciona Jarla[®] M ni tampoco como se había enunciado inicialmente Galvus[®] met

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara como lo solicita el interesado, el concepto emitido en el Acta No. 48 de 2013, numeral 3.12.30., en el sentido de corregir el nombre del producto de la referencia en la indicación, siendo lo correcto: “Jalra[®] M 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.” Y no como aparece en el Acta mencionada.

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2012, numeral 3.3.12., en el sentido de corregir el nombre del producto, siendo lo correcto: Jalra[®] M y no como Galvus Met, como aparece en el Acta mencionada.

3.12.27. PLIAGLIS[®] CREMA

Expediente : 20073185
Radicado : 2014017213/14055025
Fecha : 2014/06/11
Interesado : Galderma de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratoires Galderma

Interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.8., en cuanto al número del expediente allí consignado, siendo lo correcto expediente: 20073185 y no como aparece en dicha Acta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.8., como lo solicita el interesado en el sentido de indicar que el expediente correcto es 20073185 y no como aparece en dicha Acta.

Siendo las 16:00 del día 22 de mayo de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria-presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: **ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,**
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 09 de 2014

Página 469 de 469

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014