

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 12**

**SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL**

**16, 17, 18 Y 19 DE JUNIO DE 2015**

**ORDEN DEL DÍA**

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

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

### 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 10 de 2015 SEMPB  
Acta No. 11 Primera parte de 2015 SEMPB  
Acta No. 11 Segunda parte de 2015 SEMPB

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

##### 3.1.1.1. FINGRASS

Expediente : 20091171  
Radicado : 2015039009  
Fecha : 2015/03/31  
Interesado : CS PHARMA S.A.S  
Fabricante : Quimfa S.A

Composición: Cada comprimido contiene 10,00 mg de lorcaserin hidrocloreto

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Indicado como complemento a una dieta baja en calorías e incrementar la actividad física para el control de peso crónico en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) de: 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor (obeso) o 27 kg/m<sup>2</sup> o mayor (sobrepeso), en presencia de al menos una comorbilidad relacionada a la obesidad (por ejemplo: hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2)

Contraindicaciones: Embarazo, Madres Lactantes, Pacientes Pediátricos, Geriátricos, Pacientes con insuficiencia renal, hepática

Precauciones y Advertencias:

Síndrome de Serotonina o síndrome neuroléptico maligno: El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal o síndrome neuroléptico maligno reacciones (NMS), como se ha informado durante el uso de fármacos serotoninérgicos, incluyendo, pero no limitado a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepressivos tricíclicos (ATC) bupropión, triptanos, suplementos dietéticos tales como Hierba de San Juan y triptófano, los medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la monoamino oxidasa IMAO) dextrometorfano, litio, tramadol, antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina, en particular cuando se utilizan en combinación pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones, coma) inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares, (por ejemplo: hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómito y diarrea) El síndrome de serotonina en su forma mas severa, puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar la aparición de síndrome serotoninérgico o signos y síntomas similares a NMS. La seguridad del fármaco cuando se coadministra con otros agentes serotoninérgicos o antidopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos o medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina, inhibidores de la MAO, no se ha evaluado de forma sistemática y no ha sido establecida. Si la administración concomitante con un agente que afecta el sistema neurotransmisor serotoninérgico esta clínicamente justificado, se recomienda extrema precaución y la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y si la dosis aumenta. El

tratamiento con cualquier serotoninérgico concomitante o agente antidopaminérgico, antipsicóticos, se debe interrumpir inmediatamente si se producen los eventos anteriores y el tratamiento sintomático de sostén debe iniciarse.

Enfermedad Valvular cardiaca de regurgitación. Que afecta principalmente a las válvulas mitral y/o válvulas aórticas, se ha informado en pacientes que tomaron fármacos serotoninérgicos 5 – HT2B con actividad agonista del receptor. La etiología de la enfermedad valvular regurgitante se piensa que es la activación de los receptores 5-HTB en las células intersticiales cardiacas. A concentraciones terapéuticas, el fármaco es selectivo para los receptores 5 –HT2C. Desarrollaron criterios ecocardiográficos para la regurgitación valvular: ninguno fue sintomático. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad cardiaca valvular hemodinámicamente significativa. Los datos preliminares sugieren que los receptores 5HT2B pueden sobre expresarse en la insuficiencia cardiaca congestiva, por lo tanto, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. No debe utilizarse en combinación con fármacos serotoninérgicos y dopaminérgicos que son agonistas de los receptores 5HT2B potentes y se sabe que aumentan el riesgo de valvulopatía cardiaca (por ejemplo, la cabergolina). Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de enfermedad cardiaca valvular, incluyendo disnea, edema dependiente, insuficiencia cardiaca congestiva, o un nuevo soplo cardiaco durante el tratamiento deben ser evaluados y la interrupción debe ser considerada. Deterioro Cognitivo. Alteraciones en la atención y la memoria se notificaron como reacciones adversas. Otras reacciones adversas reportadas asociadas con el fármaco incluyen confusión, somnolencia fatiga. Como el fármaco tiene potencial de afectar la función cognitiva, los pacientes deben tener cuidado al utilizar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que tenga la certeza de que la terapia no les afectará negativamente. Trastornos Psiquiátricos. Eventos de euforia, alucinaciones, y la disociación se observaron en dosis supra terapéuticas, en casos de uso indebido, dependencia, y la sobredosis. Las dosis del fármaco no deben exceder de 10 mg dos veces al día. Algunos medicamentos que atacan el sistema nervioso central se han asociado con la depresión o ideas suicidas. Los pacientes tratados deben ser monitorizados para detectar la aparición o empeoramiento de la depresión, los pensamientos suicidas o de comportamiento, y/o cualquier cambio inusual el estado de ánimo o la conducta. Suspnda en pacientes que experimenten pensamientos o comportamientos suicidas.

Potencial riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento antidiabético, la pérdida de peso puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo dos tratados con insulina y/o secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas). No se ha estudiado en combinación con insulina.

**Priapismo.** El priapismo (erecciones dolorosas de más de seis horas de duración) es un potencial efecto del agonismo del receptor 5HT<sub>2C</sub>. Si no se trata rápidamente, el priapismo puede causar daños irreversibles el tejido eréctil. Los hombres que tienen una erección que dura más de cuatro horas, sea dolorosa o no, deben suspender inmediatamente el medicamento y buscar atención médica de emergencia. Debe utilizarse con precaución en los hombres que tienen condiciones que pueden predisponer al priapismo (por ejemplo, anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia), o los hombres con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie). Existe una experiencia limitada con la combinación del fármaco y la medicación indicada para disfunción eréctil (por ejemplo, inhibidores de la fósforodiesterasa)

**Disminución de la frecuencia cardiaca.** Las reacciones adversas de la bradicardia se produjeron en pacientes tratados con Lorcaserin. Utilizar con precaución en pacientes con bradicardia o antecedentes de obstrucción cardiaca superior a primer grado.

**Los cambios hematológicos.** Se notificaron reacciones adversas de una disminución del recuento de glóbulos blancos y rojos de la sangre. Considere la posibilidad un seguimiento periódico de hemogramas completo durante el tratamiento.

**Prolactina.** Lorcaserin eleva moderadamente los niveles de prolactina. Las elevaciones de prolactina mayor que el límite superior de lo normal, dos veces el límite superior de lo normal, y cinco veces el límite superior de lo normal, los síntomas y signos de exceso prolactina son sospechosos (por ejemplo, galactorrea, ginecomastia). Hubo un paciente tratado con el fármaco que desarrolló un prolactinoma durante el tratamiento. Se desconoce la relación de Lorcaserin hidrocloreuro con el prolactinoma del paciente. Ciertos agentes de acción central de pérdida de peso que actúan sobre el sistema de la serotonina se han asociado con la hipertensión pulmonar, una enfermedad rara pero letal. Debido la baja incidencia de esta enfermedad, la experiencia en ensayos clínicos con el fármaco no es suficiente para determinar si aumenta el riesgo de hipertensión pulmonar.

**Reacciones adversas:**

La respuesta a la terapia debe ser evaluada después de la semana 12 del tratamiento, si el paciente no ha perdido peso por lo menos el 5% del peso inicial, discontinuar el uso del producto. Las reacciones adversas más comunes son: síndrome serotonina, deterioro cognitivo, valvulopatías, trastornos psiquiátricos, hipoglucemia, disminución de la frecuencia cardiaca, cambios hematológicos, elevación de la prolactina. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción con mayor frecuencia fueron dolor

de cabeza, depresión y mareos. Las más frecuentes en los pacientes no diabéticos fueron cefalea, mareos, fatiga, náuseas, sequedad de boca y estreñimiento. Las más frecuentes en los pacientes diabéticos fueron hipoglucemia, dolor de cabeza, dolor de espalda, tos y fatiga. Otras reacciones adversas son serotonina asociada con triptanos y dextrometorfano en pacientes sin diabetes y pacientes con diabetes tipo 2. Se reportaron algunos casos de escalofríos, seguidos de temblor, estado confusional, desorientación y la hiperhidrosis. Hipoglucemia. La pérdida de peso puede causar niveles bajos de azúcar (hipoglucemia) en sangre en personas con diabetes mellitus tipo 2 que también toman medicamentos utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo dos (como la insulina o sulfonilureas).

Deterioros cognitivos. Reacciones adversas relacionadas con el deterioro cognitivo: dificultad de concentración / atención, dificultades con la memoria y la confusión.

Trastornos Psiquiátricos. Conducen a la hospitalización o a la retirada del fármaco. Euforia. La incidencia del estado de ánimo eufórico después de dosis supraterapéuticas se incrementó.

La depresión y las tendencias suicidas. Se reportaron informes de problemas de depresión / humor.

Linfocitos y el recuento de neutrófilos. Se reportaron casos por debajo del límite inferior de la normalidad. La hemoglobina. Se reportaron casos por debajo del límite inferior de la normalidad.

La prolactina. Elevaciones de prolactina mayor que el límite superior de la normalidad. Trastornos oculares. En la población sin diabetes, acontecimientos de la visión borrosa, ojo seco, y la discapacidad visual se produjeron. En la población con diabetes tipo 2, trastornos visuales, infecciones conjuntivales, irritaciones e inflamaciones, trastornos oculares, de sensaciones y condiciones de cataratas.

Evaluación ecocardiográfica de seguridad. Pacientes desarrollaron insuficiencia valvular. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad cardiaca vascular hemodinámicamente significativa.

Reacciones adversas notificadas en pacientes sin diabetes mellitus:

Desórdenes gastrointestinales: náuseas, diarrea, constipación, sequedad de la boca, vómito. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, infecciones e infestaciones, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis,

infección del tracto urinario. Trastornos del músculo esquelético y tejido conjuntivo: dolor de espalda, dolor músculo esquelético, desórdenes del sistema nervioso, dolor de cabeza, mareo. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, dolor oro faríngeo, congestión de los senos paranasales. Desórdenes de piel y tejido subcutáneo: Erupción.

Reacciones adversas notificadas en pacientes con diabetes mellitus:

Desórdenes gastrointestinales: náuseas, dolor de muela. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, edema periférico. Trastornos del sistema inmune: alergia estacional, infecciones e infestaciones, nasofaringitis, infección urinaria, gastroenteritis. Desórdenes de metabolismo y nutrición: hipoglucemia, empeoramiento de diabetes mellitus, disminución del apetito. Desórdenes del músculo esquelético y tejido conectivo: dolor de espalda, espasmos musculares. Desorden del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos. Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, estrés, depresión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos. Desorden vascular: hipertensión

Interacciones:

El uso con otros agentes que afectan las vías de la serotonina, puede producir síndrome serotoninérgico, con base en el mecanismo de acción y el potencial teórico para el síndrome de la serotonina, utilizar con extrema precaución en combinación con otros medicamentos que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos, incluyendo, pero no limitando a, triptanes, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO, incluyendo linezolid, un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible), inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos (ATC), bupropión, litio, tramadol, triptófano, y San John Wort. Precaución al administrar junto con medicamentos que son sustratos de la CYP2D6, puede aumentar la exposición de estos fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día. No exceder la dosis recomendada (ver advertencias y precauciones). Se puede tomar con o sin comida. La respuesta al tratamiento debe ser evaluada la semana 12. Los pacientes que no perdieron al menos el 5% del peso corporal inicial a la semana 12 es poco probable que logren una pérdida de peso significativa con el uso continuo del medicamento. Se debe administrar en personas mayores de 18 años

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase III adicionales que permitan una evaluación satisfactoria sobre el balance riesgo beneficio por cuanto los estudios presentados muestran una eficacia discreta y efectos adversos de importancia como los cardiovasculares, metabólicos, cognitivos y psiquiátricos.

Adicionalmente, el interesado debe allegar la información preclínica para el principio activo lorcaserin hidrocloreuro, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, de reproducción, entre otros.

Por último, la Sala considera que se deben allegar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el producto innovador.

### 3.1.1.2. CROFFESTRA®

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

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada.

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

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

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

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

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

Vía de administración: Oral

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los resultados globales

del estudio clínico no fueron significativos y el diseño del estudio se presta a confusiones debido a la ausencia de placebo en la segunda fase.

Por último, la Sala no evidenció un estudio clínico con comparador activo que sería lo adecuado para evaluar la real utilidad del producto.

### 3.1.1.3. ELOCTATE® 250 UI, 500 UI, 750 UI 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

Expediente : 20091160  
Radicado : 2015038836  
Fecha : 2015/03/30  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición: Factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc (rFVIII<sub>h</sub>Fc), 250 UI, 500 UI, 750 UI 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado con diluyente para reconstituir a solución para infusión

Indicaciones: Eloctate®, factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc, es un factor antihemofílico, recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- Control y prevención de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio (profilaxis quirúrgica),
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Contraindicaciones: Eloctate® está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto, que hayan puesto en riesgo la vida, incluyendo anafilaxis.

Precauciones y Advertencias:

- Eloctate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)
- Monitoreo de exámenes de laboratorio
- Contenido de sacarosa

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunes ( $\geq 1\%$  de los pacientes) reportadas en estudios clínicos fueron artralgia y malestar.

Clase de órganos y sistemas MedDRA	Término preferido MedDRA	Número de pacientes n (%)
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>	Malestar	2 (1.2)
	Dolor de pecho	1 (0.6)
	Sentirse frío	1 (0.6)
	Sentirse caliente	1 (0.6)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo	1 (0.6)
	Disgeusia	1 (0.6)
	Cefalea	1 (0.6)
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>	Artralgia	2 (1.2)
	Inflamación de las articulaciones	1 (0.6)
	Mialgia	1 (0.6)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, inferior	1 (0.6)
	Dolor abdominal, superior	1 (0.6)
<b>Trastornos vasculares</b>	Angiopatía*	1 (0.6)
	Hipertensión	1 (0.6)
<b>Trastornos cardíacos</b>	Bradicardia	1 (0.6)
<b>Daño, envenenamiento, y complicaciones de procedimiento</b>	Hipotensión del procedimiento	1 (0.6)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	Tos	1 (0.6)
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	Erupción	1 (0.6)

\* Término del investigador: dolor vascular después de la inyección del fármaco de estudio

Interacciones: No se reportan

Dosificación y Grupo Etario:

- La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la cantidad del sangrado y la condición clínica del paciente. Es necesario monitoreo cuidadoso de la terapia de reemplazo en casos de cirugía mayor o episodios de sangrado que ponen en riesgo la vida.

- Cada etiqueta de frasco/vial de Eloctate® declara la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI corresponde a la actividad del factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- La designación de la potencia se determina usando un ensayo cromogénico de sustrato. Un estudio de campo<sup>1</sup> ha indicado que las concentraciones de factor VIII en plasma pueden monitorearse usando un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa usado rutinariamente en los laboratorios clínicos en EU.
- El cálculo de la dosis requerida del factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI del factor VIII por kg de peso corporal eleva la concentración en plasma del factor VIII en 2 UI/dL. La elevación máxima esperada *in vivo* en el nivel de factor VIII expresado como UI/dL (o % del normal) es estimada usando la siguiente fórmula:

Incremento estimado del factor VIII (UI/dL o % del normal) = (Dosis total [UI]/peso corporal [kg]) x 2 (UI/dL por UI/kg)

La dosis para lograr un aumento máximo *in vivo* en el nivel de factor VIII puede ser calculada usando la siguiente fórmula:

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Elevación deseada del factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación *in vivo*) y clínicas. Base la dosis y frecuencia de Eloctate® en la respuesta clínica individual.
- Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Para pacientes de seis años de edad o mayores, generalmente no se requiere ajuste de dosis.

### Control y prevención de episodios de sangrado

En la tabla 1, se proporciona una guía para la dosificación de Eloctate® para el control y prevención de episodios de sangrado. Se debe considerar mantener la actividad del factor VIII en o por encima del rango objetivo.

**Tabla 1. Dosificación para control y prevención de episodios de sangrado**

Tipo de sangrado	Nivel requerido de factor VIII (UI/dL o % del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
<b>Menor y moderado</b> En articulación, músculo superficial/sin compromiso neurovascular (excepto por iliopsoas), laceración profunda y tejido renal, superficial blando, membranas mucosas	40-60	20-30	Repetir cada 24-48 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto
<b>Mayor</b> Hemorragia que pone en riesgo la vida o una extremidad, del iliopsoas y músculo profundo con daño neurovascular, retroperitoneal, intracraneal, o gastrointestinal	80-100	40-50	Repetir cada 12-24 horas (8 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el sangrado se haya resuelto (aproximadamente 7-10 días)

Manejo perioperatorio:

En la tabla 2, se proporciona una guía para la dosificación de Eloctate® durante cirugía (manejo perioperatorio). Se debe considerar mantener la actividad del Factor VIII en o por encima del rango objetivo.

**Tabla 2. Dosificación para manejo perioperatorio**

Tipo de cirugía	Nivel requerido de factor VIII (UI/dL o % del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)

<b>Menor y moderado</b> Extracción dental sin complicación	50-80	25-40	Repetir cada 24 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intra-abdominal, o de reemplazo de articulación	80-120 (pre y post-operatorio)	Pre-operatoria: 40-60 Repetición: 40-50	Dosis pre-operatoria de 40 a 60 UI/kg seguida de una dosis repetida de 40-50 UI/kg después de 8-24 horas (de 6 a 24 para pacientes menores de 6 años de edad) y luego cada 24 horas para mantener la actividad FVIII dentro del intervalo objetivo	Hasta que la herida sane adecuadamente, luego continuar terapia por al menos 7 días para mantener una actividad de Factor VIII dentro del intervalo objetivo

Profilaxis de rutina:

- El esquema de inicio recomendado es 50 UI/kg de Eloctate® administrado cada 4 días.

El esquema puede ser ajustado con base a la respuesta del paciente a la dosificación en el intervalo de 25-65 UI/kg a intervalos de 3-5 días. Pueden requerirse dosis más frecuentes o más altas de hasta 80 UI/kg en niños menores de 6 años de edad

Vía de Administración: Infusión Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

- Declaración de nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 (Factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc (rFVIII Fc))
- Aprobación de Información para prescribir Versión 1 de Marzo 30, 2015
- Aprobación de Inserto Versión 1 de Marzo 30, 2015.

**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 molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar porque los estudios fase III no se realizaron con comparador activo de Factor VIII.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo Factor de coagulación VIII (recombinante) proteína de fusión Fc (rFVIII Fc) como nueva entidad química, la Sala no recomienda declararlo por cuanto este producto solo modifica aspectos farmacocinéticos del Factor VIII que se encuentra incluido en Normas Farmacológicas.

**3.1.1.4. OPDIVO® (NIVOLUMAB) 100mg/10mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA  
OPDIVO® (NIVOLUMAB) 40mg/4mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20091924  
Radicado : 2015047522  
Fecha : 2015/04/17  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.  
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab  
Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

#### Presentaciones:

- Caja con un vial de vidrio tipo I de 100 mg/10 mL
- Caja con un vial de vidrio tipo I de 40 mg/4 mL

#### Indicaciones:

##### Melanoma irresecable o metastásico:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si son positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF.

##### Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino

#### Contraindicaciones:

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

#### Precauciones y Advertencias:

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

#### Reacciones adversas:

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

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

#### Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con Opdivo®.

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

#### Vía de Administración: Intravenosa

#### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química a Nivolumab, según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Marzo 2015
- Información para prescribir versión Marzo 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe responder a las siguientes inquietudes:

1. ¿Cuál es la relevancia clínica de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune, como anomalías endocrinas, diarrea, colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis y rash, descritas en modelos animales y en los pacientes de los estudios clínicos?
2. ¿Por qué en los estudios clínicos para la indicación en cáncer pulmonar metastásico de células no pequeñas (NSCLC), no se incluyó como comparador activo medicamentos inhibidores del receptor tirosin quinasa?
3. ¿Cómo fueron los resultados de los estudios clínicos con el producto de la referencia en lo relacionado con la calidad de vida de los pacientes, en las indicaciones propuestas?

### 3.1.1.5. SOVALDI®

Expediente : 20092040  
Radicado : 2015049184  
Fecha : 2015/04/22  
Interesado : Gador S.A.S.  
Fabricante : Patheon INC

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Sovaldi® es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (*HCV*) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (*HCC*) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

- Se ha establecido la eficacia de Sovaldi® en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del *HCV*, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de Milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el *HCV/HIV-1*

Deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con Sovaldi®:

- No se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la *HCC*.
- El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes

- La respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

#### Contraindicaciones:

- Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.
- El tratamiento combinado de Sovaldi® con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina.

#### Precauciones y Advertencias:

1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el *HCV*. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (HARVONI [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el *HCV*, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el *HCV*. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi® y otro antiviral de acción directa:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.

- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi® en combinación con un antiviral de acción directa también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

2. Embarazo: Uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos.

Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo.

3. Uso con inductores potentes de la gp-P. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san Juan junto con Sovaldi®.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas en la experiencia en ensayos clínicos:

Sovaldi® debe administrarse con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observadas en la práctica.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi® se basa en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron 650 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina (RBV) durante 12 semanas, 98 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 16 semanas, 250 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 327 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas, 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 12 semanas, <1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20$  %): para la politerapia con Sovaldi® + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20$  %) para la politerapia con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (<1 %): Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se produjeron en <1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi® bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido, debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Elevaciones de bilirrubina. No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa. La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en <1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas. Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en <1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

#### Interacciones:

1. Posibilidad de interacciones medicamentosas. Después de la administración oral de Sovaldi®, el sofosbuvir se convierte rápidamente en el metabolito predominante en circulación GS-331007, que representa más del 90% de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco, mientras que el sofosbuvir precursor representa aproximadamente el 4% del material relacionado con el fármaco. En los estudios de farmacología clínica, se monitorearon tanto el sofosbuvir como el GS-331007 a los fines de los análisis farmacocinéticos.

El sofosbuvir es un sustrato del transportador farmacológico gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), mientras que el GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de Sovaldi®; por ello, estos fármacos no deben utilizarse con Sovaldi®.

La coadministración de Sovaldi® con fármacos que inhiben la gp-P y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin que se incremente la concentración plasmática de GS-331007; por consiguiente, Sovaldi® puede coadministrarse con inhibidores de la gp-P y/o la BCRP. El sofosbuvir y el GS-331007 no son inhibidores de la gp-P y la BCRP, por lo que no se prevé que aumenten las exposiciones de fármacos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular del sofosbuvir está mediada por hidrolasas de baja afinidad y alta capacidad en general y por vías de fosforilación de nucleótidos con pocas probabilidades de verse afectadas por fármacos concomitantes.

2. Interacciones medicamentosas posiblemente significativas. En la Tabla 1, se resume la información sobre las interacciones medicamentosas de Sovaldi® con posibles fármacos concomitantes. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en las posibles interacciones medicamentosas que pueden tener lugar con Sovaldi®. La tabla no es una lista exclusiva.

Tabla 1 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista<sup>a</sup>

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco.

Anticonvulsivantes: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración. Sovaldi® no debe administrarse con rifampicina, un inductor potente de la gp-P intestinal.
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Sovaldi® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp-P intestinal
Inhibidores de la proteasa del HIV: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.

- a. Esta tabla no es una lista exclusiva.  
b. ↓ = disminución

### 3. Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Sovaldi®

No se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato, cuando se utilizan concomitantemente con Sovaldi®.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### 1. Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de Sovaldi® consiste en una tableta de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi® debe emplearse en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de la HCC en adultos. En la Tabla 2, se indica el régimen recomendado y la duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi®.

Tabla 2. Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi® en pacientes mono infectados por el HCV y en pacientes coinfectados por el HCV/HIV-1

	Tratamiento	Duración
Pacientes con HCC de genotipo 1 o 4	Sovaldi® + peginterferón alfa <sup>a</sup> + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	Sovaldi® + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 3	Sovaldi® + ribavirina <sup>b</sup>	24 semanas

- Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.
- La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

El tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes con HCC infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferones. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado. Se recomienda el tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el HCV posterior al trasplante.

## 2. Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi®.

Genotipos 1 y 4: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Genotipos 2 y 3: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con la ribavirina, se debe modificar o suspender la dosis de ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su

intensidad. La Tabla 3 proporciona las pautas para modificar y suspender la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiológico del paciente.  
 Tabla 3. Pautas para modificar la dosis de ribavirina coadministrada con Sovaldi®.

Valores de laboratorio	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día <sup>a</sup> si:	Suspender la ribavirina si: <sup>b</sup>
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución $\geq 2$ g/dl en la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas

- a. La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.
- b. Una vez que se haya interrumpido la administración de la ribavirina debido a una anomalía de laboratorio o una manifestación clínica, se puede intentar reiniciar el uso de la ribavirina en dosis de 600 mg por día y luego incrementar la dosis a 800 mg por día. Sin embargo, no se recomienda aumentar la dosis de ribavirina hasta la dosis asignada originalmente (de 1000 mg a 1200 mg por día).

### 3. Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi®, también debe suspenderse el uso de Sovaldi®.

### 4. Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto 204671-GS-002A Marzo 2015

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

**3.1.1.6. CERDELGA®**

Expediente : 20092268  
Radicado : 2015051191  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Genzyme de Colombia Ltda  
Fabricante : Genzyme Ireland Ltd

Composición:

Cada cápsula contiene 84 mg de eliglustat equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Cerdelga (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6.

Contraindicaciones: Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Advertencias y Precauciones de uso:

General:

Interacciones farmacológicas:

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A,

y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat. Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos, de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la  $C_{m\acute{a}x}$  humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante.

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes: Ninguna

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada:

Aunque no se han realizado estudios específicos, en función de la experiencia en estudios clínicos, Cerdelga tiene una influencia mínima o nula en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Incompatibilidades farmacéuticas: Se desconocen

Pruebas de laboratorio/fármacos: Se desconocen

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en traza de eliglstat y sus metabolitos en ratas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se dispone de información sobre el uso durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia:

Se desconoce si eliglstat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglstat o sus materiales relacionados en la leche. Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/descarta la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

Uso en poblaciones específicas:

Uso geriátrico:

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:

No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función hepática.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal. No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función renal de moderado a grave o enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD). No se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados:

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

Uso en metabolizadores lentos (ML):

No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es diarrea, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas:

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados combinados de los períodos de análisis primario de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio de 4 años de fase 2 (Estudio 304), con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de 51,9 semanas de tratamiento (rango 0,1 a 210,9 semanas) y entre las edades de 16 a 69 años.

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ )]. Todas las reacciones adversas informadas en  $> 2$  % de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en  $> 2$  % de los pacientes en los períodos de análisis primario de los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE) y el período de 4 años del estudio 304

Trastornos del sistema nervioso
---------------------------------

	Habituales	Dolor de cabeza*
Trastornos gastrointestinales		
	Habituales	Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Habituales	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
	Habituales	Fatiga

\*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas:

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección Interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C<sub>máx</sub> humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (consulte la Sección Interacciones).

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga:

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A (consulte la Sección Contraindicaciones). El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

#### Inhibidores de CYP2D6:

##### En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

#### Inhibidores de CYP3A:

##### En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y

P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

##### En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de

eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopídina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>0-12</sub> hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A:

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de cerdelga en otros fármacos:

Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 in vitro.

#### Sustratos de P-gp:

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{\acute{u}lt}$  de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

#### Sustratos de CYP2D6:

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

#### Interacción entre el fármaco y los alimentos:

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

#### Vía de Administración: Oral

#### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química a “eliglustat tartrato” según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002

-Inserto versión Ref.: CCDS v2. Feb 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos con respecto al producto de la referencia:

1. ¿Cómo se llevaría a cabo y cuál es la factibilidad del proceso para determinar el tipo de metabolizador que es el paciente, teniendo en cuenta que el producto de la referencia está indicado en pacientes metabolizadores rápidos, intermedios y lentos, de la isoenzima CYP2C6, pero está contraindicado en los metabolizadores ultrarrápidos o en quienes no está determinado el tipo de metabolizador?
2. ¿Cómo se explica el fallo terapéutico que puede presentarse en el 15% de los pacientes a quienes se cambia el tratamiento de reemplazo enzimático por este producto?
3. ¿Cuál es el análisis de seguridad en cuanto al riesgo de alteraciones cardiovasculares como arritmias cardiacas?
4. ¿Cómo se interpretan las posibles interacciones con medicamentos relacionados con la actividad de la isoenzima CYP2C6?

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

#### 3.1.2.1. ONDANSETRON 8 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL ONDANSETRON 4 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL

Expediente : 20082646  
Radicado : 2014120519/2015043769  
Fecha : 2015/04/10  
Interesado : Farma de Colombia S.A.  
Fabricante : Biolab Sanus Farmaceutica LTDA

Composición:

10 mg de clorhidrato de ondansetrón dihidrato equivalente a 8 mg de ondansetrón base  
5 mg de clorhidrato de ondansetrón dihidrato equivalente a 4 mg de ondansetrón base

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones: Prevención y tratamiento en niños y adultos de las náuseas y vómito asociados a quimioterapia, radioterapia, post-operatorio y procesos infecciosos (gastroenterocolitis aguda de etiología viral y bacteriana).

Contraindicaciones: El producto no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a los compuestos de la fórmula y en niños menores de 6 meses.

Precauciones y Advertencias:

Generales: El uso de ondansetron en pacientes sometidos a cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia puede ocultar la distensión gástrica o íleon.

Fenilcetonúricos: Las tabletas de desintegración oral tienen una pequeña cantidad de fenilalanina, un compuesto del aspartamo, por lo que deben ser tomadas con cuidado en estos pacientes. También, es importante recalcar que este medicamento tiene colorantes que con el tiempo pueden causar reacciones alérgicas. Embarazo - Categoría B (FDA). Aunque no se observaron efectos teratógenicos en estudios con animales de laboratorio. Ondansetron no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si el beneficio es mayor que cualquier riesgo probable para el feto.

Lactancia - Las pruebas han demostrado que ondansetrón se excreta en la leche de ratas que amamantan, por esta razón, se recomienda precaución en el uso de ondansetrón en mujeres que lactan.

Pediatría - Trabajos recientes han demostrado su uso en niños a partir de la edad de 6 meses.

Geriatría - No es necesario ajustar las dosis para pacientes de edad avanzada, aunque se observó una reducción en la depuración y un aumento en la vida media de eliminación en pacientes de más de 75 años de edad. En estudios clínicos de pacientes con cáncer, la seguridad y la eficacia se demostró incluso en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia hepática / renal - En pacientes con leve a moderada insuficiencia hepática, la depuración se reduce a la mitad y la vida media se aumenta con relación a individuos

normales. En pacientes con insuficiencia hepática severa, la depuración se reduce dos a tres veces y el volumen de distribución aparente se incrementa, con el consiguiente aumento de la vida media a 20 horas. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda superar la dosis diaria de 8 mg. Debido a la pequeña contribución (5%) de la depuración renal en la depuración total, no se considera que la insuficiencia renal influya significativamente en la depuración total de ondansetrón. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes

**Reacciones adversas:** En los pacientes sometidos a quimioterapia alta o moderadamente emetogéna, los síntomas de cefalea, fatiga y estreñimiento fueron más frecuentes en relación con el placebo, estos síntomas no han mostrado ser dosis dependientes. El aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas se demostró en 1 a 2% de los pacientes que recibieron ondansetrón asociada a la ciclofosfamida, aunque tales incrementos han sido transitorios y sin relación con la dosis o la duración de la terapia. Se observó la presencia de exantema cutáneo en el 1% de los pacientes que han recibido ondansetrón mientras la quimioterapia estaba en curso. Se han reportado raramente casos de anafilaxia, broncoespasmo, taquicardia, angina, hipopotasemia, alteraciones electrocardiográficas, oclusiones vasculares y convulsiones, sin demostrar (a excepción de la anafilaxia y el broncoespasmo) relación con ondansetrón. En los pacientes con náuseas y vómito sometidos a radioterapia, los efectos reportados posiblemente relacionados con el uso de ondansetrón fueron similares a los presentados por los pacientes sometidos a quimioterapia. El uso de ondansetrón en pacientes en post-operatorio ha demostrado un aumento en la frecuencia de cefalea (9% de los casos en comparación con el 5% con placebo). Los casos raros y aislados no relacionados con las investigaciones clínicas, fueron relacionados a la administración inyectable del medicamento, entre las que se citan: flushing, reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, hipopnea, edema de glotis y estridor). Además, fueron reportados casos de laringo-espasmos, paros cardiorrespiratorios y shock durante la administración inyectable de la medicación.

#### Interacciones:

El ondansetrón se metaboliza en el hígado por las enzimas del sistema de la citocromo P450 y, por tanto, inductores o inhibidores de estas enzimas pueden cambiar su depuración y, en consecuencia, la vida media plasmática. Según los datos disponibles, no hay necesidad de ajustar la dosis de estos medicamentos en caso de uso simultáneo.

#### Dosificación y Grupo Etario:

**Dosis:**

Se recomienda que Ondansetron tableta de desintegración oral sea retirada del empaque con las manos secas y de inmediato puesta en la punta de la lengua para pueda desintegrarse en segundos, tragando saliva, sin necesidad de tomar con líquidos.

Prevención de las náuseas y vómito en general:  
Uso en adultos: 16 mg de ondansetron (2 comprimidos de 8 mg).  
Uso pediátrico: Para los pacientes mayores de 10 años se recomienda utilizar la dosis de 4 a 8 mg de ondansetron (1 a 2 comprimidos de 4 mg).  
Para niños de 2 a 10 años: los pacientes con peso superior a 30 kg: se recomienda utilizar la dosis de 4 mg de ondansetron (1 comprimido de 4 mg). Para los niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda la dosis de 2 mg de ondansetron (media tableta de 4 mg).

Por la reconocida eficacia y seguridad del producto, puede administrarse en bebés mayores de 6 meses hasta los 2 años, o con un peso corporal mayor a 8 kg, la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg en peso por dosis.

**Tabla de dosis:**

**Dosis peso edad**

4 mg 8 - 15 Kg 6 m - 2 años ½ tableta  
8 mg 15 - 30 kg 2 - 10 años 1 tableta  
Más de 30 Kg ó mayor de 10 años 2 tabletas

**La prevención de las náuseas y vómito en el postoperatorio:**

Use la misma dosis recomendada en todas las edades.  
Tómelo 1 hora antes de la inducción de la anestesia.

**La prevención de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia: -Quimioterapia Altamente emetogénica:**

Uso en adultos: una dosis única de 24 mg de ondansetron (3 comprimidos de 8 mg), se toma 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia diaria.

**- Quimioterapia Moderadamente emetogénica:**

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón (1 comprimido de 8 mg) dos veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emetógena con una dosis posterior de 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 8 mg de ondansetrón dos veces al día (cada 12 horas) durante 1 a 2 días después de terminar la quimioterapia.

Uso pediátrico: Para los niños de 10 años o más, se recomienda la misma dosis recomendada para adultos. Para los niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda una dosis de 2 mg de ondansetrón (medio comprimido de 4 mg), tres veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis. Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetrón, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la quimioterapia.

En vista de la eficacia reconocida y la seguridad del producto, puede ser suministrada en niños lactantes con edades de más de 6 meses hasta 2 años de edad, o con un peso corporal de más de 8 kg la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg de peso por dosis.

Prevención de las náuseas y vómito asociados con la radioterapia, ya sea en la irradiación de cuerpo completo, en la fracción de dosis alta única o fracciones diarias en el abdomen.

Uso pediátrico: Para niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda una dosis de 2 mg de ondansetrón (medio comprimido de 4 mg), tres veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis. Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetrón, 3 veces por día. La primera dosis debe tomarse 1 a 2 horas antes de iniciar la radioterapia con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 4 mg de ondansetrón, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia. Para los pacientes de 10 años o más, se recomienda la misma dosis de adultos.

En vista de la eficacia y la seguridad reconocidas del producto, puede ser administrado en lactantes con edades de más de 6 meses a 2 años de edad, o con un peso corporal de más de 8 kg, la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg de peso por dosis.

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón tres veces por día.

Para la irradiación de cuerpo completo: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de cada fracción de radioterapia aplicados en cada día.

Para la radioterapia abdominal en una sola dosis alta: 8 mg de ondansetrón, de 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia.

Para la radioterapia abdominal en dosis diarias fraccionadas: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, todos los días de aplicación de radioterapia.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis, se recomienda la misma dosis que para la población general.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** la depuración de ondansetrón se reduce significativamente y se aumenta el volumen aparente de distribución, lo que resulta en un aumento de la vida media plasmática en pacientes con insuficiencia hepática grave. En estos pacientes, la dosis diaria total no excederá de 8 mg.

**Pacientes ancianos:** Se recomienda la misma dosis que para los adultos.

**Vía de Administración:** Oral

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015002463 generado por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.2.3., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.2.3., 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:**

**10 mg de clorhidrato de ondansetrón dihidrato equivalente a 8 mg de ondansetrón base**

**5 mg de clorhidrato de ondansetrón dihidrato equivalente a 4 mg de ondansetrón base**

**Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral**

**Indicaciones: Prevención y tratamiento de las náuseas y vómito asociados a quimioterapia, radioterapia, post-operatorio en niños y adultos.**

**Alternativa para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómito asociados a procesos infecciosos (gastroenterocolitis aguda de etiología viral y bacteriana) en niños y adultos.**

**Contraindicaciones: El producto no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a los compuestos de la fórmula y en niños menores de 6 meses.**

**Precauciones y Advertencias:**

**Generales: El uso de ondansetrón en pacientes sometidos a cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia puede ocultar la distensión gástrica o íleon.**

**Fenilcetonúricos: Las tabletas de desintegración oral tienen una pequeña cantidad de fenilalanina, un compuesto del aspartamo, por lo que deben ser tomadas con cuidado en estos pacientes. También, es importante recalcar que este medicamento tiene colorantes que con el tiempo pueden causar reacciones alérgicas.**

**Embarazo - Categoría B (FDA). Aunque no se observaron efectos teratogénicos en estudios con animales de laboratorio. Ondansetrón no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si el beneficio es mayor que cualquier riesgo probable para el feto.**

**Lactancia - Las pruebas han demostrado que ondansetrón se excreta en la leche de ratas que amamantan, por esta razón, se recomienda precaución en el uso de ondansetrón en mujeres que lactan.**

**Pediatría - Trabajos recientes han demostrado su uso en niños a partir de la edad de 6 meses.**

**Geriatría - No es necesario ajustar las dosis para pacientes de edad avanzada, aunque se observó una reducción en la depuración y un aumento en la vida media de eliminación en pacientes de más de 75 años de edad. En estudios clínicos de pacientes con cáncer, la seguridad y la eficacia se demostró incluso en pacientes mayores de 65 años de edad.**

**Insuficiencia hepática / renal - En pacientes con leve a moderada insuficiencia hepática, la depuración se reduce a la mitad y la vida media se aumenta con relación a individuos normales. En pacientes con insuficiencia hepática severa, la depuración se reduce dos a tres veces y el volumen de distribución aparente se incrementa, con el consiguiente aumento de la vida media a 20 horas. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda superar la dosis diaria de 8 mg. Debido a la pequeña contribución (5%) de la depuración renal en la depuración total, no se considera que la insuficiencia renal influya significativamente en la depuración total de ondansetrón. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes**

**Reacciones adversas: En los pacientes sometidos a quimioterapia alta o moderadamente emetogéna, los síntomas de cefalea, fatiga y estreñimiento fueron más frecuentes en relación con el placebo, estos síntomas no han mostrado ser dosis dependientes. El aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas se demostró en 1 a 2% de los pacientes que recibieron ondansetrón asociada a la ciclofosfamida, aunque tales incrementos han sido transitorios y sin relación con la dosis o la duración de la terapia. Se observó la presencia de exantema cutáneo en el 1% de los pacientes que han recibido ondansetrón mientras la quimioterapia estaba en curso. Se han reportado raramente casos de anafilaxia, broncoespasmo, taquicardia, angina, hipopotasemia, alteraciones electrocardiográficas, oclusiones vasculares y convulsiones, sin demostrar (a excepción de la anafilaxia y el broncoespasmo) relación con ondansetrón. En los pacientes con náuseas y vómito sometidos a radioterapia, los efectos reportados posiblemente relacionados con el uso de ondansetrón fueron similares a los presentados por los pacientes sometidos a quimioterapia. El uso de ondansetrón en pacientes en post-operatorio ha demostrado un aumento en la frecuencia de cefalea (9% de los casos en comparación con el 5% con placebo). Los casos raros y aislados no relacionados con las investigaciones clínicas, fueron relacionados a la administración inyectable del medicamento, entre las que se citan: flushing, reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, hipopnea, edema de glotis y estridor). Además, fueron reportados**

casos de laringo-espasmos, paros cardiorrespiratorios y shock durante la administración inyectable de la medicación.

#### Interacciones:

El ondansetrón se metaboliza en el hígado por las enzimas del sistema de la citocromo P450 y, por tanto, inductores o inhibidores de estas enzimas pueden cambiar su depuración y, en consecuencia, la vida media plasmática. Según los datos disponibles, no hay necesidad de ajustar la dosis de estos medicamentos en caso de uso simultáneo.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis:

Se recomienda que Ondansetron tableta de desintegración oral sea retirada del empaque con las manos secas y de inmediato puesta en la punta de la lengua para pueda desintegrarse en segundos, tragando saliva, sin necesidad de tomar líquidos.

**Prevención de las náuseas y vómito en general:**  
Uso en adultos: 16 mg de ondansetron (2 comprimidos de 8 mg).  
Uso pediátrico: Para los pacientes mayores de 10 años se recomienda utilizar la dosis de 4 a 8 mg de ondansetron (1 a 2 comprimidos de 4 mg).  
Para niños de 2 a 10 años: los pacientes con peso superior a 30 kg: se recomienda utilizar la dosis de 4 mg de ondansetron (1 comprimido de 4 mg).  
Para los niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda la dosis de 2 mg de ondansetron (media tableta de 4 mg).

Por la reconocida eficacia y seguridad del producto, puede administrarse en bebés mayores de 6 meses hasta los 2 años, o con un peso corporal mayor a 8 kg, la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg en peso por dosis.

#### Tabla de dosis:

##### Dosis peso edad

4 mg 8 - 15 Kg 6 m - 2 años ½ tableta  
8 mg 15 - 30 kg 2 - 10 años 1 tableta  
Más de 30 Kg ó mayor de 10 años 2 tabletas

#### La prevención de las náuseas y vómito en el postoperatorio:

Use la misma dosis recomendada en todas las edades.  
Tómelo 1 hora antes de la inducción de la anestesia.

La prevención de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia: -  
Quimioterapia Altamente emetogénica:

Uso en adultos: una dosis única de 24 mg de ondansetron (3 comprimidos de 8 mg), se toma 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia diaria.

- Quimioterapia Moderadamente emetogénica:

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón (1 comprimido de 8 mg) dos veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emetógena con una dosis posterior de 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 8 mg de ondansetron dos veces al día (cada 12 horas) durante 1 a 2 días después de terminar la quimioterapia.

Uso pediátrico: Para los niños de 10 años o más, se recomienda la misma dosis recomendada para adultos. Para los niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda una dosis de 2 mg de ondansetron (medio comprimido de 4 mg), tres veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis. Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetron, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la quimioterapia.

En vista de la eficacia reconocida y la seguridad del producto, puede ser suministrada en niños lactantes con edades de más de 6 meses hasta 2 años de edad, o con un peso corporal de más de 8 kg la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg de peso por dosis.

Prevención de las náuseas y vómito asociados con la radioterapia, ya sea en la irradiación de cuerpo completo, en la fracción de dosis alta única o fracciones diarias en el abdomen.

Uso pediátrico: Para niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda una dosis de 2 mg de ondansetron (medio comprimido de 4 mg), tres veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis. Para niños de 2 a 10

años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetron, 3 veces por día. La primera dosis debe tomarse 1 a 2 horas antes de iniciar la radioterapia con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 4 mg de ondansetron, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia. Para los pacientes de 10 años o más, se recomienda la misma dosis de adultos.

En vista de la eficacia y la seguridad reconocidas del producto, puede ser administrado en lactantes con edades de más de 6 meses a 2 años de edad, o con un peso corporal de más de 8 kg, la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg de peso por dosis.

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón tres veces por día.

Para la irradiación de cuerpo completo: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de cada fracción de radioterapia aplicados en cada día.

Para la radioterapia abdominal en una sola dosis alta: 8 mg de ondansetron, de 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia.

Para la radioterapia abdominal en dosis diarias fraccionadas: 8 mg de ondansetron, 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, todos los días de aplicación de radioterapia.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis, se recomienda la misma dosis que para la población general.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** la depuración de ondansetrón se reduce significativamente y se aumenta el volumen aparente de distribución, lo que resulta en un aumento de la vida media plasmática en pacientes con insuficiencia hepática grave. En estos pacientes, la dosis diaria total no excederá de 8 mg.

**Pacientes ancianos:** Se recomienda la misma dosis que para los adultos.

**Vía de Administración:** Oral

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

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

### 3.1.2.2. IBUPROFENO 100 mg TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20091867  
Radicado : 2015046884  
Fecha : 2015/04/16  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Fabricante : Pfizer Canada Inc.  
Composición:

Cada tableta masticable contiene 100 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.
- Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al ácido acetil salicílico o AINEs, manifestadas por broncoespasmo, rinitis aguda, polipos nasales y edema angioneurótico.
- Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.
- Insuficiencia hepática severa.
- No usar durante el tercer trimestre del embarazo.
- Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones y Advertencias:

Detenga su uso y consulte al médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Si se presentan reacciones alérgicas severas que incluyen enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- En caso de asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, hipertensión, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min)
- Si está consumiendo otros AINES.
- Consulte a su médico antes de utilizarlo si el niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea, presenta dolor abdominal y/o malestar gástrico.

El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones relacionadas. Úsese con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

- Sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.
- Cardíaco: Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.
- Oído y laberinto: Tinnitus y vértigo.
- Ojo: Alteraciones visuales.
- Gastrointestinal: Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.
- General y sitio de administración: Edema, hinchazón y edema periférico.

- Hepatobiliar: Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.
- Sistema inmune: Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
- Infecciones e infestaciones: Meningitis aséptica, meningitis.
- Resultados de laboratorio: Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- Sistema nervioso: Mareo, cefalea, accidente cerebro-vascular.
- Esfera psiquiátrica: Nerviosismo.
- Renal y urinario: Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Piel y tejido celular subcutáneo: Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
- Vascular: Hipertensión.

**Interacciones:**

Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofen se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado GI. Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (años)	Dosis
16-21	4-5	1,5 tabletas
22-26	6-8	2 tabletas

27-32	9-10	2.5 tabletas
33-43	11-12	3 tabletas
<b>No exceder 4 dosis al día.</b>		

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Resumen de las características del producto (SPC), Ibuprofeno 100 mg Tabletas Masticables, Versión 1.0, Marzo 16 de 2015.

**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:

**Cada tableta masticable contiene 100 mg de ibuprofeno**

**Forma farmacéutica: Tableta masticable**

**Indicaciones: Analgésico, antipirético**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.**
- **Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al ácido acetil salicílico o AINEs, manifestadas por broncoespasmo, rinitis aguda, polipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.**
- **Insuficiencia hepática severa.**
- **No usar durante el tercer trimestre del embarazo.**

- **Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.**

#### **Precauciones y Advertencias:**

##### **Detenga su uso y consulte al médico si:**

- **El dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.**
- **Si se presentan reacciones alérgicas severas que incluyen enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.**
- **En caso de asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, hipertensión, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min)**
- **Si está consumiendo otros AINES.**
- **Consulte a su médico antes de utilizarlo si el niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea, presenta dolor abdominal y/o malestar gástrico.**

**El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones relacionadas. Úsese con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.**

#### **Reacciones adversas:**

**Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos:**

- **Sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.**
- **Cardíaco: Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.**
- **Oído y laberinto: Tinnitus y vértigo.**

- **Ojo:** Alteraciones visuales.
- **Gastrointestinal:** Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.
- **General y sitio de administración:** Edema, hinchazón y edema periférico.
- **Hepatobiliar:** Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.
- **Sistema inmune:** Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
- **Infecciones e infestaciones:** Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:** Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- **Sistema nervioso:** Mareo, cefalea, accidente cerebro-vascular.
- **Esfera psiquiátrica:** Nerviosismo.
- **Renal y urinario:** Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:** Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- **Piel y tejido celular subcutáneo:** Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
- **Vascular:** Hipertensión.

#### Interacciones:

Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Sí está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado GI.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

### Dosificación y Grupo Etario:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (años)	Dosis
16-21	4-5	1,5 tabletas
22-26	6-8	2 tabletas
27-32	9-10	2.5 tabletas
33-43	11-12	3 tabletas
No exceder 4 dosis al día.		

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Resumen de las características del producto (SPC), Ibuprofeno 100 mg Tablet Masticables, Versión 1.0, Marzo 16 de 2015, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.2.3. DUTAZ®

Expediente : 20082123  
 Radicado : 2014113766/2015048531  
 Fecha : 2015/04/21  
 Interesado : Percos S.A.  
 Fabricante : Titan Laboratories Pvt. Limited

Composición: Cada cápsula contiene 0,5 mg de dutasterida

Forma farmacéutica: Cápsula

#### Indicaciones:

Tratamiento y prevención de la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (BHP, del inglés: Benign Prostatic Hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés, Acute Urinary Retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la BPH. Adicionalmente, administrado con el alfabloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH. Adicionalmente, se encuentra indicado en el tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida de cabello (Alopecia Androgénica) para incrementar el crecimiento del cabello y evitar que este se siga cayendo.

#### Contraindicaciones:

La Dutasterida se encuentra contraindicada en:

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación o a otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa.
- Mujeres y niños.

Debido al amplio metabolismo de la Dutasterida, no se recomienda la administración en pacientes con enfermedades hepáticas, incluyendo la insuficiencia hepática dado que no se disponen de estudios al respecto.

#### Precauciones y Advertencias:

Precauciones: Debido a que la dutasterida se absorbe bien por vía dermatológica, los niños y mujeres y en general cualquier otra persona en quien no esté indicado el tratamiento, deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames o exposición de sus componentes. En caso de tener contacto con el contenido del producto, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con abundante agua y jabón. Antes de administrar el medicamento y posteriormente en forma periódica, se recomienda realizar evaluación médica y paraclínica correspondiente para el cáncer de próstata.

Advertencias: Cuando se utiliza la Dutasterida en combinación con Tamsulosina, se debe tener precaución en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ya que podría asociar con la precipitación o incremento de la incidencia de la enfermedad, aspecto sobre el cual no se ha demostrado contundentemente una relación de causalidad. Se debe recordar y tener en cuenta que el medicamento puede disminuir las concentraciones del

Antígeno Prostático Específico. Estudios han demostrado una incidencia más alta de Cáncer de Próstata en pacientes que toman el medicamento, aunque no se ha establecido una relación causal entre la Dutasterida y el cáncer de próstata de alto Grado. Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que toman Dutasterida y aunque no se ha establecido una clara relación causal, se debe advertir a los pacientes sobre cualquier cambio en la zona mamaria, incluyendo masas, tumefacciones o secreciones.

**Reacciones adversas:**

Se pueden producir los siguientes eventos adversos:

Mareos, hipotensión, náuseas, cefalea, alteraciones digestivas, sensibilidad o tensión mamaria, ginecomastia, reacciones alérgicas diversas (incluyendo piel, edemas, e incluso severas), alteración de la eyaculación, impotencia, disminución de la libido. Estudios han reportado asociación con la posibilidad de falla cardíaca.

Interacciones: Fármacos inhibidores de la CYP3A4 y la CYP3A5 tales como cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, ketoconazol, ritonavir y verapamilo, podrían incrementar las concentraciones de Dutasterida.

**Dosificación y Grupo Etario:**

INDICACIÓN	DOSIFICACIÓN, GRUPO ETAREO y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
<p>1. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (MONOTERAPIA): Tratamiento y prevención de la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (BHP, del inglés: Benign Prostatic Hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés, Acute Urinary Retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.</p>	<p>Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz<sup>®</sup> (Dutasterida) consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral Aunque puede haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el tratamiento por mínimo 6 meses, de acuerdo con los reportes de los estudios clínicos</p>
<p>2. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (TRATAMIENTO COMBINADO): Administrado con el alfabloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo</p>	<p>Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz<sup>®</sup> (Dutasterida), en tratamiento combinado con Tamsulosina, consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral. Aunque puede haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el</p>

urinario y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH.	tratamiento por mínimo 6 meses, de acuerdo con los reportes de los estudios clínicos(
<b>3. ALOPECIA ANDROGÉNICA:</b> Tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida de cabello (Alopecia Androgénica) para incrementar el crecimiento del cabello y evitar que este se siga cayendo.	Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida) consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral. Aunque pudiera haber una respuesta temprana al tratamiento, los estudios han observado respuesta entre las 12 semanas (3 meses) y las 24 semanas (6 meses) de tratamiento.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003661, generado por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.2.1., en el sentido de especificar y aclarar el esquema posológico para cada una de las indicaciones solicitadas para continuar con la aprobación de la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para ser estudiado con el radicado 2015075369 del 2015/06/16.

### 3.1.2.4. LOSARTÁN / AMLODIPINO MK®

Expediente : 20092266  
 Radicado : 2015051171  
 Fecha : 2015/04/24  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta contiene losartán potásico 100 mg y amlodipino besilato 6,93 mg equivalente a 5 mg de amlodipino

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Losartán/Amlodipino MK® puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. No debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Embarazo y lactancia. La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Precauciones y Advertencias:

Hipotensión, deterioro de la función hepática. Losartán: Hipersensibilidad, angioedema, desequilibrio electrolítico y/o de líquidos, deterioro de la función renal. Amlodipino: Angina o infarto del miocardio aumentado. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (IECA, ARA II o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Reacciones adversas:

Losartán (Eventos adversos > 1%)

Músculo esquelético:

- Calambre muscular – Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0 %
- Dolor de espalda: Losartán (n = 1075) = 2%, Placebo (n = 334) = 1%.
- Dolor de piernas: Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0 %

Sistema Nervioso / Psiquiátrico:

- Mareo: Losartán (n = 1075) = 3%; Placebo (n = 334) = 2%

Sistema Respiratorio:

- Congestión nasal: Losartán (n = 1075) = 2%; Placebo (n = 334) = 1%.
- Infecciones de tracto respiratorio superior: Losartán (n = 1075) = 8%; Placebo (n = 334) = 7%.

- Rinosinusitis: Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0%.

#### Amlodipino (Eventos adversos > 1%)

- Fatiga: Amlodipino (n = 1730) = 4,5%; Placebo (n=1250) = 2,8%
- Náuseas: Amlodipino (n = 1730) = 2,9%; Placebo (n=1250) = 1,9%
- Dolor abdominal: Amlodipino (n = 1730) = 1,6%; Placebo (n=1250) = 0,3%
- Somnolencia: Amlodipino (n = 1730) = 1,4%; Placebo (n=1250) = 0,6%

#### Hallazgos en Exámenes de Laboratorio

**Creatinina, nitrógeno ureico en sangre:** Se han reportado incrementos mínimos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina sérica en menos del 0,1% de pacientes con hipertensión esencial tratados sólo con Losartán.

**Exámenes de la Función Hepática:** Se han reportado aumentos ocasionales de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica en pacientes con hipertensión esencial tratados solamente con Losartán.

#### Interacciones:

**Cimetidina:** La administración concomitante de Losartán y cimetidina incrementa la concentración del Losartán en un 15%, pero no afecta la biodisponibilidad de su metabolito. Esta interacción no tiene ninguna relevancia clínica.

**Fenobarbital y el Ritonavir:** El fenobarbital y el Ritonavir reducen la concentración del Losartán y su metabolito en un 20%, pero se desconoce la significancia clínica de esta interacción. También pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4 como el Amlodipino, reduciendo su biodisponibilidad.

**Diuréticos ahorradores de potasio o Suplementos de potasio:** El uso concomitante del Losartán con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio pueden ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de potasio.

**Otros antihipertensivos:** El Losartán puede incrementar los efectos antihipertensivos de otros fármacos o diuréticos administrados simultáneamente. Este efecto puede ser aprovechado clínicamente, siendo necesario el reajuste de la dosis.

**Fluconazol:** Es un potente inhibidor del sistema enzimático hepático CYP2C9 y puede inhibir la conversión del Losartán a su metabolito activo, aunque no hay datos clínicos acerca de esta interacción.

**Litio:** Se ha sugerido que el Losartán puede aumentar los niveles plasmáticos de litio.

**Rifampicina:** Es un potente inductor enzimático y puede aumentar el metabolismo del Losartán y su metabolito activo, reduciendo la biodisponibilidad y semivida de ambos compuestos. Se recomienda que los pacientes bajo tratamiento con Losartán y Rifampicina sean monitorizados frecuentemente para verificar una pérdida de la eficacia antihipertensiva. También pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad.

**Majuelo (*Crataegus laevigata*):** Puede reducir la resistencia vascular periférica y si se combina con otros fármacos antihipertensivos, puede ocasionar reducciones adicionales en la presión arterial. Los pacientes tratados con Losartán que consuman esta planta medicinal deberán monitorizar con frecuencia su presión arterial.

**Terapia fotodinámica con porfimer:** Estudios preclínicos han puesto de manifiesto que los antagonistas del calcio pueden reducir la eficacia de la terapia fotodinámica con porfimer.

**Ciclosporina, Teofilina y Ergotamina:** Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo dependiente del citocromo P450 de la ciclosporina, de la teofilina y de la ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que el amlodipino no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre amlodipino concomitantemente con alguno de ellos.

**Rifabutina, Carbamazepina, Primidona y Fenitoína:** Pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede ser necesario aumentar las dosis de Amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos.

Pomelo (o zumo de pomelo): La ingestión de pomelo ha mostrado aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a la Amlodipino), ya que es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4 presente en el enterocito y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó las concentraciones plasmáticas máximas del amlodipino, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda no consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo con un antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Losartán/Amlodipino MK® 100/5 mg debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Losartán ó Amlodipino.

La dosis inicial habitual es de una tableta cubierta al día. Si el control de la presión arterial es inadecuada después de una o dos semanas, la dosis puede aumentarse a dos comprimidos al día. La dosis debe ser individualizada.

Hipertensión arterial: La dosis habitualmente efectiva de Amlodipino para el tratamiento de la hipertensión oscila entre 2,5 a 10 mg por día, mientras que la de Losartán es de 25 a 100 mg/día.

En pacientes adultos mayores que presentan depleción del volumen intravascular, o padecen insuficiencia cardíaca o deterioro de la función hepática, la dosis inicial recomendada de Amlodipino es de 2,5 mg/día y la de Losartán es de 25 mg/día.

La combinación de un bloqueador del canal de calcio y un antagonista del receptor de angiotensina II es una excelente opción para el tratamiento de una amplia gama de pacientes hipertensos, que no responde a la monoterapia con antagonistas del calcio o antagonistas del receptor de la angiotensina II. También puede ser sustituido por las dosis correspondientes de los componentes individuales (Losartán y Amlodipino).

#### Vía de Administración: Oral

#### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir radicada bajo el número de la referencia

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

**Composición:**

Cada tableta cubierta contiene losartán potásico 100 mg y amlodipino besilato 6,93 mg equivalente a 5 mg de amlodipino

**Forma farmacéutica:** Tableta cubierta

**Indicaciones:** Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Losartán/Amlodipino MK<sup>®</sup> puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias.

**Contraindicaciones:** Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. No debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Embarazo y lactancia. La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

**Precauciones y Advertencias:**

Hipotensión, deterioro de la función hepática. Losartán: Hipersensibilidad, angioedema, desequilibrio electrolítico y/o de líquidos, deterioro de la función renal. Amlodipino: Angina o infarto del miocardio aumentado. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (IECA, ARA II o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

**Reacciones adversas:**

**Losartán (Eventos adversos > 1%)**

**Músculo esquelético:**

- Calambre muscular – Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0 %

- Dolor de espalda: Losartán (n = 1075) = 2%, Placebo (n = 334) = 1%.
- Dolor de piernas: Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0 %

#### Sistema Nervioso / Psiquiátrico:

- Mareo: Losartán (n = 1075) = 3%; Placebo (n = 334) = 2%

#### Sistema Respiratorio:

- Congestión nasal: Losartán (n = 1075) = 2%; Placebo (n = 334) = 1%.
- Infecciones de tracto respiratorio superior: Losartán (n = 1075) = 8%; Placebo (n = 334) = 7%.
- Rinosinusitis: Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0%.

#### Amlodipino (Eventos adversos > 1%)

- Fatiga: Amlodipino (n = 1730) = 4,5%; Placebo (n=1250) = 2,8%
- Náuseas: Amlodipino (n = 1730) = 2,9%; Placebo (n=1250) = 1,9%
- Dolor abdominal: Amlodipino (n = 1730) = 1,6%; Placebo (n=1250) = 0,3%
- Somnolencia: Amlodipino (n = 1730) = 1,4%; Placebo (n=1250) = 0,6%

#### Hallazgos en Exámenes de Laboratorio

**Creatinina, nitrógeno ureico en sangre:** Se han reportado incrementos mínimos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina sérica en menos del 0,1% de pacientes con hipertensión esencial tratados sólo con Losartán.

**Exámenes de la Función Hepática:** Se han reportado aumentos ocasionales de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica en pacientes con hipertensión esencial tratados solamente con Losartán.

#### Interacciones:

**Cimetidina:** La administración concomitante de Losartán y cimetidina incrementa la concentración del Losartán en un 15%, pero no afecta la biodisponibilidad de su metabolito. Esta interacción no tiene ninguna relevancia clínica.

**Fenobarbital y el Ritonavir:** El fenobarbital y el Ritonavir reducen la concentración del Losartán y su metabolito en un 20%, pero se desconoce la significancia clínica de esta interacción. También pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4 como el Amlodipino, reduciendo su biodisponibilidad.

**Diuréticos ahorradores de potasio o Suplementos de potasio:** El uso concomitante del Losartán con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio pueden ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de potasio.

**Otros antihipertensivos:** El Losartán puede incrementar los efectos antihipertensivos de otros fármacos o diuréticos administrados simultáneamente. Este efecto puede ser aprovechado clínicamente, siendo necesario el reajuste de la dosis.

**Fluconazol:** Es un potente inhibidor del sistema enzimático hepático CYP2C9 y puede inhibir la conversión del Losartán a su metabolito activo, aunque no hay datos clínicos acerca de esta interacción.

**Litio:** Se ha sugerido que el Losartán puede aumentar los niveles plasmáticos de litio.

**Rifampicina:** Es un potente inductor enzimático y puede aumentar el metabolismo del Losartán y su metabolito activo, reduciendo la biodisponibilidad y semivida de ambos compuestos. Se recomienda que los pacientes bajo tratamiento con Losartán y Rifampicina sean monitorizados frecuentemente para verificar una pérdida de la eficacia antihipertensiva. También pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad.

**Majuelo (*Crataegus laevigata*):** Puede reducir la resistencia vascular periférica y si se combina con otros fármacos antihipertensivos, puede ocasionar reducciones adicionales en la presión arterial. Los pacientes tratados con Losartán que consuman esta planta medicinal deberán monitorizar con frecuencia su presión arterial.

**Terapia fotodinámica con porfimer:** Estudios preclínicos han puesto de manifiesto que los antagonistas del calcio pueden reducir la eficacia de la terapia fotodinámica con porfimer.

**Ciclosporina, Teofilina y Ergotamina:** Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo dependiente del citocromo P450 de la ciclosporina, de la teofilina y de la ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican

que el amlodipino no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre amlodipino concomitantemente con alguno de ellos.

**Rifabutin, Carbamazepina, Primidona y Fenitoína:** Pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede ser necesario aumentar las dosis de Amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos.

**Pomelo (o zumo de pomelo):** La ingestión de pomelo ha mostrado aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a la Amlodipino), ya que es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4 presente en el enterocito y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó las concentraciones plasmáticas máximas del amlodipino, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda no consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo con un antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

**Losartán/Amlodipino MK<sup>®</sup> 100/5 mg** debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Losartán ó Amlodipino. La dosis inicial habitual es de una tableta cubierta al día. Si el control de la presión arterial es inadecuada después de una o dos semanas, la dosis puede aumentarse a dos comprimidos al día. La dosis debe ser individualizada. **Hipertensión arterial:** La dosis habitualmente efectiva de Amlodipino para el tratamiento de la hipertensión oscila entre 2,5 a 10 mg por día, mientras que la de Losartán es de 25 a 100 mg/día.

En pacientes adultos mayores que presentan depleción del volumen intravascular, o padecen insuficiencia cardíaca o deterioro de la función hepática, la dosis inicial recomendada de Amlodipino es de 2,5 mg/día y la de Losartán es de 25 mg/día.

La combinación de un bloqueador del canal de calcio y un antagonista del receptor de angiotensina II es una excelente opción para el tratamiento de una

amplia gama de pacientes hipertensos, que no responde a la monoterapia con antagonistas del calcio o antagonistas del receptor de la angiotensina II. También puede ser sustituido por las dosis correspondientes de los componentes individuales (Losartán y Amlodipino).

**Vía de Administración: Oral**

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

**Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir radicada bajo número 2015051171, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.2.5. PEDIAVIT ZINC POLVO

Expediente : 19943160  
Radicado : 2014097229  
Fecha : 2014/08/05  
Fecha CR : 2015/04/20  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada sobre por 25 gramos contiene: Vitamina A Palmitato 12,0 mg (Equivalente a 3000 UI de Vitamina A), Ácido fólico 0,2000 mg, Pantotenato de calcio 20,0 mg (equivalente a 18,35 mg de ácido pantoténico), biotina 1% 9 mg (equivalente a 90 mcg de biotina), óxido de magnesio pesado 166,25 mg (equivalente a 100mg de magnesio), nicotinamida 50,0 mg. piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 5,5 mg, riboflavina 5 fosfato sódica 5,5227 (equivalente a 4 mg de riboflavina base), tiamina clorhidrato 3,0 mg, vitamina D3 polvo (100000 ui/g) 4 mg (equivalente a 400ui de vitamina D3), vitamina e 50% seca 60 mg (equivalente a 30 UI de vitamina E), sulfato de zinc monohidrato 41,25 mg (equivalente a 15 mg de zinc), Ácido ascórbico 150,0 mg, hierro polimaltosado 28% Fe 85,75 mg (Equivalente a 24 mg de hierro), Cianocobalamina

vitamina B12 (1:1000) 5 mg (Equivalente a 5 mcg de vitamina B12), carbonato de calcio Pesado (40% Ca) (Equivalente a 500mg de Calcio)

Indicaciones: Suplemento multivitamínico

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Advertencias: El ácido fólico puede enmascarar la presencia de anemia perniciosa.

Dosis: Niños: 1 sobre/día = 2,5 cucharadas = 25 g

Condición de venta: Venta libre.

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir

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 cualicuantitativa (concentración de vitaminas) del producto, sus indicaciones, contraindicaciones y advertencias, dosis y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada de algunas vitaminas sobrepasan los valores de referencia diarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008, por lo tanto es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2014097229 del 05/08/2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar información que soporte la seguridad y eficacia en la indicación propuesta para niños.

### 3.1.2.6. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

Expediente : 20086901  
Radicado : 2014165077  
Fecha : 2014/12/12  
Interesado : Lafrancol S.A.S  
Fabricante : Lafrancol S.A.S

Composición:

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg  
Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones: Solifenacina no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Retención urinaria. Retención gástrica. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B o C). Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Colitis ulcerativa. Megacolon Tóxico.

Precauciones y Advertencias:

- El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.
- Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres que hayan quedado en embarazo, durante el tiempo de tratamiento con Solifenacina. Los modelos animales no han demostrado efectos dañinos en la fertilidad, ni en el desarrollo del embrión/feto o en el parto. Por lo tanto la decisión de usar Solifenacina en pacientes embarazadas o lactantes obedecerá al estricto criterio médico y la cuidadosa valoración del riesgo versus el beneficio.
- Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.
- En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.

- El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.
- Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de depuración de creatinina  $< o = a$  30 mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.
- Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

#### Reacciones adversas:

Como todos los anticolinérgicos, Solifenacina puede producir efectos antimuscarínicos, de leves a moderados, los cuales son dependientes de la dosis suministrada al paciente.

La reacción adversa más frecuentemente informada durante los ensayos clínicos con Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual puede estar presente hasta en el 11% de los pacientes que reciben la dosis de 5 mg en el día, o hasta en el 22% de los pacientes que reciben la dosificación diaria de 10 mg; sin embargo la intensidad del efecto ha sido calificada como leve, no afecta la adherencia al medicamento y por consiguiente no constituye una causa para suspender el tratamiento.

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de

ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

#### Interacciones:

- La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.
- Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
- La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día; Hombres y Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de hiperactividad vesical o con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación del producto hasta tanto no se defina la protección para el principio activo solifenacina succinato, el cual se recomendado nueva entidad química mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.1.6.

### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.3.1. HEPANIR 1000 UI/mL HEPANIR 5000UI/mL

Expediente : 20082692  
Radicado : 2014121380/2015035621  
Fecha : 2015/03/24  
Interesado : Proclin Pharma S.A  
Fabricante : Nirma Limited

Composición:

Cada mL contiene heparina sódica BP 1000 U.I.  
Cada mL contiene heparina sódica BP 5000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia anticoagulante en profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y su extensión; régimen de dosis baja para prevención de trombosis de vena profunda posoperatoria y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía abdomino torácica mayor o que, por otras razones, están en riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica. Profilaxis y tratamiento del embolismo pulmonar; fibrilación auricular con embolización; prevención de coágulos en coagulopatías arteriales y de consumo (coagulaciones intravasculares diseminadas); prevención de coágulos en las arterias y cirugía cardiaca; profilaxis y tratamiento de embolismo arterial periférico. La heparina también puede utilizarse como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis y en muestras de sangre para exámenes de laboratorio.

Contraindicaciones: La Heparina Sódica no debe utilizarse en pacientes con las siguientes condiciones.

- Trombocitopenia severa
- Cuando no puede realizarse pruebas de coagulación de la sangre adecuadas, por ejemplo, tiempo de coagulación de sangre entera, tiempo de tromboplastina parcial, etc. a intervalos apropiados (esta contraindicación se refiere a la dosis completa de heparina; usualmente no existe necesidad de monitorear los parámetro de coagulación en pacientes que están recibiendo heparina a dosis bajas)

Estado de hemorragia activa no controlada, excepto cuando se produce por coagulación intravascular diseminada.

Precauciones y Advertencias:

Generales: En caso de Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH).

Resistencia a Heparina:

Se ha encontrado frecuentemente aumento de la resistencia a la Heparina en casos de fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones que tienen tendencias hacia la trombosis, infarto de miocardio, cáncer y pacientes postquirúrgicos.

Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia en algunos pacientes, específicamente en mujeres mayores de 60 años de edad.

Pruebas de Laboratorio: se recomiendan conteo periódico de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces durante todo el curso de la terapia con heparina, sin importar la vía de administración.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: No se ha realizado ningún estudio a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinogénico de la heparina. Además, no se ha realizado ningún estudio en animales sobre la reproducción con relación a la mutagénesis o deterioro de la fertilidad.

Embarazo: Efectos teratogénicos-Categoría C de embarazo. No se ha realizado estudios sobre la reproducción en animales con Heparina Sódica. También se desconoce si la Heparina Sódica puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas o pueda afectar la capacidad de reproducción. La Heparina Sódica debe administrarse a una mujer embarazada únicamente si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos: La heparina no cruza la barrera de la placenta.

Madres lactantes: La heparina no se distribuye en la leche materna.

Uso geriátrico: Se ha reportado mayor incidencia de hemorragias en pacientes de más de 60 años de edad, especialmente mujeres. Los estudios clínicos indican que dosis bajas de heparina pueden ser indicadas en estas pacientes.

Advertencias: Errores fatales de medicación:

No utilice Heparina Sódica Inyectable como “solución de sellado de catéteres”. La Heparina Sódica Inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina, incluidos viales que contienen solución muy concentrada de 10.000 unidades en 1 ml. Se han presentado hemorragias fatales en pacientes pediátricos debidos a errores de medicación en los que los viales de Heparina Sódica Inyectable de 1 ml fueron confundidos con viales de 1 ml de “solución de sellado de catéteres”. Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección del vial correcto antes de la administración del medicamento.

Hipersensibilidad: Los pacientes con hipersensibilidad documentada a la heparina deberán recibir únicamente el medicamento en situaciones que claramente amenazan la vida.

Hemorragia: Puede presentarse hemorragia virtualmente en cualquier lugar en pacientes que estén recibiendo heparina. Una caída inexplicada de los hematocritos, de la presión sanguínea o cualquier otro síntoma inexplicable deberán conllevar a considerar la posibilidad de un evento hemorrágico serio.

La Heparina Sódica debe utilizarse con extrema precaución en estados patológicos en los que exista aumento de peligro de hemorragia. Algunas condiciones en las que existe mayor peligro de hemorragia son:

Cardiovasculares: Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.

Quirúrgica: durante e inmediatamente después de (a) punción lumbar o anestesia espinal o (b) cirugía mayor, especialmente del cerebro, la medula espinal o los ojos.

Hematológicas: Condiciones asociadas con aumento de las tendencias a hemorragias, tales como hemofilia, trombocitopenia y algunas purpuras vasculares.

Gastrointestinales: Lesiones ulcerativas y drenaje continuo del tubo del estómago o el intestino delgado.

Otras: Menstruación, enfermedad hepática con deterioro de la hemostasia.

**Pruebas de coagulación:** Cuando la Heparina Sódica se administra en cantidades terapéuticas, la dosis debe regularse mediante pruebas de coagulación de sangre frecuentes. Si la prueba de coagulación se prolonga indebidamente o si ocurre hemorragia, deberá interrumpirse inmediatamente la heparina sódica.

**Trombocitopenia:** La trombocitopenia se ha reportado en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. El conteo de plaquetas debe obtenerse al inicio del tratamiento y periódicamente durante la administración de la heparina. La trombocitopenia leve (conteo mayor de 100.000/mm<sup>3</sup>) puede permanecer estable o revertirse incluso si se continúa con la heparina. Sin embargo, la trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm<sup>3</sup> o si se desarrolla trombosis recurrente (ver trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina), el producto de heparina deberá interrumpirse, y si es necesario, administrarse un anticoagulante alterno.

**Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombosis y Trombocitopenia Inducida por Heparina (TTIH):** La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) es una reacción seria mediada por anticuerpos que se produce de la agregación irreversible de las plaquetas. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombosis venosa y arterial, una condición llamada Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH). Los eventos tromboembólicos pueden también ser la presentación inicial de TTIH. Estos eventos tromboembólicos serios incluyen trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, trombosis de vena cerebral, isquemia de las extremidades, apoplejía, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena en las extremidades que pueden conllevar a amputación y posiblemente a la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe monitorearse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm<sup>3</sup> o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse inmediatamente y, considerarse anticoagulantes alternos, si los pacientes requieren continuar con la anticoagulación.

**Inicio tardío de TIH y TTIH:** Puede ocurrir Trombocitopenia Inducida por Heparina y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina hasta varias semanas después de la interrupción del tratamiento con Heparina. Los pacientes que presentan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de Heparina deberán evaluarse para determinar si existe TIH y TTIH.

**Toxicidad por Alcohol Bencílico:**

En neonatos y lactantes deberá utilizarse Heparina Sódica Inyectable sin preservantes. El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios y muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad. Los lactantes prematuros y con bajo peso al nacer tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidades.

Utilización en Neonatos: Este producto contiene el preservante alcohol bencílico y no se recomienda para utilización en neonatos. Se han presentado informes de síndrome de jadeo fatal en neonatos (niños menores de un mes de edad) después de la administración de soluciones intravenosas que contienen el preservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen aparición repentina de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento. Pacientes pediátricos, incluidos neonatos, han muerto como resultado de errores de medicación en la que los viales de Heparina Sódica Inyectable se han confundido con viales de “solución de sellado de catéteres”.

Reacciones adversas:

Hemorragia: La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o hemorragia menor durante la terapia puede usualmente controlarse mediante la interrupción del medicamento. Debe tenerse en cuenta que hemorragia gastrointestinal o de las vías urinarias durante la terapia con anticoagulantes pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. La hemorragia puede ocurrir en cualquier área pero algunas complicaciones hemorrágicas pueden ser difíciles de detectar:

a. Hemorragia Suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal aguda resultante, ha ocurrido durante anticoagulación, por tanto dicho tratamiento deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen signos y síntomas de hemorragia e insuficiencia suprarrenal aguda. El inicio de la terapia correctiva no dependerá de la confirmación del laboratorio del diagnóstico, ya que el retraso en una situación aguda puede resultar en la muerte del paciente.

b. Se ha desarrollado hemorragia en los ovarios (cuerpo lúteo) en varias mujeres de edad fértiles que estaba recibiendo terapia con anticoagulantes de corto o largo plazo. Esta complicación, si no se reconoce, podría ser fatal.

c. Hemorragia retroperitoneal.

Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis inducidas por Heparina (TTIH) e inicio tardío de TIH y TTIH.

Puede presentarse irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración después de la inyección subcutánea profunda (intratejidos grasos) de Heparina Sódica. Estas complicaciones son mucho más frecuentes después de la utilización intramuscular y dicha utilización no se recomienda.

Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad generalizada que se manifiestan usualmente como resfriados, fiebre y urticaria y con menos frecuencia como asma, rinitis, lagrimeo, cefalea, náuseas y vómito. También se han reportado más raramente reacciones anafilactoides, incluido choque. Pueden presentarse prurito o ardor, especialmente en la planta del pie.

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. Aunque a menudo leve y no de significancia clínica obvia, dicha trombocitopenia puede estar acompañada por complicación tromboembólica severa como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conllevar a amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar apoplejía y posiblemente la muerte. Algunos episodios de dolor, extremidades isquémicas y cianóticas se han atribuido en el pasado a reacciones vasoespásticas alérgicas. No se ha determinado si estas son de hecho idénticas a las complicaciones asociadas con trombocitopenia.

Varias: también se han reportado osteoporosis después de administración prolongada de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote al momento de la interrupción de la Heparina Sódica. Se ha presentado elevaciones significativas de las concentraciones de aminotransferasa (SGOT [S-AST] y SGPT [S-ALT]) en un porcentaje alto de pacientes (y pacientes sanos) que han recibido heparina.

Interacciones:

Anticoagulantes Orales: La Heparina Sódica puede prolongar el tiempo de protrombina de una etapa. Por lo tanto, cuando la Heparina Sódica se administre con Dicumarol o Warfarina sódica, un periodo de al menos 5 horas después de la última dosis intravenosa o 24 horas después de la última dosis subcutánea deberá transcurrir antes de extraer sangre, si se desea obtener un tiempo de protrombina válido.

Inhibidores de Plaquetas: Medicamentos tales como ácido acetilsalicílico, dextran, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, Hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación de plaquetas (la principal defensa

hemostática de los pacientes heparinizados) puede inducir hemorragia y deberá utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo heparina sódica.

Otras Interacciones: Los digitálicos, tetraciclinas, nicotina o antihistaminas puede contra restar parcialmente la acción de anticoagulación de la Heparina Sódica. La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede producir disminución de tiempo de tromboplastina parcial con posterior efecto de rebote de nitroglicerina una vez se interrumpa. Se recomienda el monitoreo cuidadoso del tiempo parcial de tromboplastina y ajustar la dosis de heparina durante la coadministración de heparina y nitroglicerina intravenosa.

Interacciones Medicamentosas/con Pruebas de Laboratorio:

Hiperaminotransferasemia: Se han presentado elevaciones significativas de aminotransferasas [SGOT (S-AST)] y [SGPT (S-ALT)] en un alto porcentaje de pacientes (y personas sanas) que han recibido heparina. Como las determinaciones de aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial de infarto de miocardio, la hepatopatía y la embolia pulmonar, incrementos que pueden ser causados por medicamentos (como la heparina) deben interpretarse con precaución.

Dosificación y Grupo Etario:

Si la solución y el envase lo permiten, antes de su administración los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de materia suspendida y decoloración. La decoloración no es señal de alteración de la potencia.

Antes de administrar el medicamento a un paciente, debe confirmarse que se ha seleccionado el vial de inyección de heparina sódica correcto. El vial de 1 ml no debe confundirse con un vial de “solución de lavado para sellado de catéteres” u otro vial de 1 ml de concentración diferente. Cuando la Heparina se agrega a una solución de perfusión para administración intravenosa continua, el envase debe invertirse al menos seis veces para garantizar la mezcla adecuada y evitar la aglomeración de la heparina en la solución.

La Solución de Heparina no es eficaz mediante la administración oral y no debe aplicarse mediante inyección intravenosa intermitente, perfusión intravenosa o inyección subcutánea profunda (intragrasa, es decir, por encima de la capa de grasa de la cresta iliaca o abdominal). La vía de inyección intramuscular debe evitarse debido a la ocurrencia frecuente de hematoma en el área de inyección.

La dosis de la heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente. Cuando la heparina se administra mediante

perfusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas en las etapas iniciales del tratamiento. Cuando el medicamento se administra intermitentemente mediante inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben realizarse antes de cada inyección durante las primeras etapas de tratamiento y posteriormente a intervalos apropiados. La dosis se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) sea 1,5 a 2 veces el normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre entera aumente a aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor del control. Después de inyecciones intracutáneas profundas (intragrasa), las pruebas de adecuación de la dosis se realizan mejor en muestras de 4 a 6 horas después de la inyección.

El conteo periódico de plaquetas; hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces se recomiendan durante todo el curso de la terapia de heparina, sin importar la vía de administración.

#### Cambio a anticoagulante oral:

Cuando un anticoagulante oral del tipo cumarimico o similar se inicia en pacientes que ya están recibiendo heparina sódica, las pruebas iniciales y posteriores de la actividad de protrombina deben determinarse en el momento cuando la actividad de la heparina es muy baja como para afectar el tiempo de protrombina. Esto es aproximadamente 5 horas después del último bolo intravenoso y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si se utiliza perfusión de heparina IV, el tiempo de protrombina puede usualmente medirse en cualquier momento. Durante el cambio desde Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante debe ser la cantidad inicial usual y posteriormente deberá determinarse el tiempo de protrombina a los intervalos usuales. Para garantizar la anticoagulación continua, se aconseja continuar la terapia completa de heparina durante varios días después que el tiempo de protrombina haya alcanzado el intervalo terapéutico. La terapia de heparina puede entonces interrumpirse sin disminución gradual de la dosis.

#### Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina:

Aunque la dosis debe ajustarse para cada paciente de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio apropiadas, las siguientes pautas posológicas pueden utilizarse como guía. Para la inyección subcutánea profunda (intragrasa) la dosis recomendada (basada en un paciente de 150 lb [68 kg]) es 5000 unidades por inyección IV, seguida por 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, subcutáneamente después de cada 8 horas o cada 12 horas. Para cada inyección debe utilizarse un área diferente para evitar el desarrollo de hematoma masivo y la dosis recomendada de 8000 a 10.000 unidades de una solución concentrada o una dosis

inicial de 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada. Para inyección intravenosa intermitente la dosis inicial es 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP y después de cada 4 a 6 horas la dosis recomendada es 5000 a 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 o 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9 IP. Para la perfusión intravenosa inicial 5000 unidades por inyección IV y luego 20.000 a 40.000 unidades continuas/24 horas en 1000 ml de Solución de Cloruro de Sodio para inyección al 0,9% IP (o alguna solución compatible) para perfusión.

#### Uso Pediátrico:

En neonatos o lactantes utilizar Heparina Sódica para Inyección, USP sin preservantes. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosis pediátricas se basan en la experiencia clínica. En general la siguiente pauta posológica puede utilizarse como guía en pacientes pediátricos:

Dosis Inicial: 75 a 100 unidades/kg (bolo IV durante 10 minutos)

#### Dosis de Mantenimiento:

Lactantes: 25 a 30 unidades/kg/hora

Los lactantes menores de 2 meses tienen las necesidades más altas (promedio 28 unidades/kg/hora).

Niños mayores de 1 año de edad: 18 a 20 unidades/kg/hora

Los niños mayores pueden requerir menos heparina, es decir una dosis similar a la de los adultos ajustada por peso.

#### Monitoreo:

Ajuste la heparina para mantener un TTP de 60 a 85 segundos, asumiendo que esto refleja un nivel anti-Factor Xa de 0,35 a 0,70

Uso Geriátrico: Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden requerir dosis menores de heparina.

Cirugía del corazón y vasos sanguíneos: Los pacientes que se están sometiendo a perfusión corporal total para cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial no menor de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal. Con frecuencia se utiliza una dosis de 300 unidades por kilogramo para procedimientos cuya duración se estima menor de 60 minutos o 400 unidades por kilogramo para los que se estima una duración mayor de 60 minutos.

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo posoperatorio:

La dosis más ampliamente utilizada ha sido 5000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5000 unidades cada 8 o 12 horas de ahí en adelante durante 7 días o hasta que el paciente este completamente ambulatorio, el tiempo que sea mayor. Para minimizar el trauma del tejido, la heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda en el brazo o el abdomen con una aguja fina (calibre 25 a 26). Se recomienda una solución concentrada de Heparina Sódica. Dicha profilaxis debe reservarse a pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía mayor. Los pacientes con trastornos hemorrágicos y los que tienen neurocirugías, anestesia espinal, cirugía ocular o posibilidad de operaciones sanguíneas deberán excluirse, de igual forma los pacientes que están recibiendo anticoagulantes o medicamentos que ejercen efecto sobre la actividad de las plaquetas. No se ha establecido el valor de dicha profilaxis en la cirugía de cadera. Deberá considerarse la posibilidad de aumento de la hemorragia durante la cirugía o postoperatoria. Si se presenta dicha hemorragia, se aconseja interrumpir la heparina y neutralizar con protamina sulfato. Si se desarrolla evidencia clínica de tromboembolismo a pesar de la profilaxis de baja dosis, deberán administrarse dosis terapéuticas de anticoagulantes a menos que este contraindicado. Todos los pacientes deben evaluarse sistémicamente antes de suministrar heparina para descartar los trastornos hemorrágicos y deberá realizarse monitoreo con pruebas de coagulación apropiadas justo antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deberán ser normales o sólo levemente elevados. Usualmente no existe necesidad del monitoreo diario del efecto de la heparina a dosis bajas en pacientes con parámetros de coagulación normales.

**Diálisis Extracorpórea:** seguir cuidadosamente las instrucciones de operación de los fabricantes del equipo.

**Transfusión Sanguínea:** para prevenir la coagulación, usualmente se agrega entre 400 y 600 unidades USP por 100 ml de sangre entera. Normalmente, se agregan y mezclan 7500 unidades USP de Heparina Sódica a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% (o 75.000 unidades USP por 1000 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP), 6 a 8 ml de esta solución estéril se agregan por cada 100 ml de sangre entera.

**Muestras de Laboratorio:** Usualmente se emplea la adición de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20 ml de muestra de sangre entera para prevenir la coagulación. El conteo de leucocitos debe realizarse sobre la sangre heparinizada dentro de las 2 horas después de la adición de la heparina. La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, pruebas del complemento o de eritrocitos, pruebas de fragilidad o conteo de plaquetas.

Vía de Administración: Intramuscular, Intravenosa o subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015002633 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.3.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para los productos de la referencia.
- Inserto septiembre 2014, versión 1

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

### 3.1.3.2. HEPARIN INJECTION BP, 5000 IU/mL, 5 mL VIAL

Expediente : 20081044  
Radicado : 2014100974/2015036204  
Fecha : 2015/03/25  
Interesado : SicmaFarma S.A.S.  
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición: Cada vial de 5 mL contiene 25000 UI de heparina sódica.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (enfermedad en la que se forman tapones o trombos en las venas que pueden obstruir el paso de la sangre): trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

Tratamiento de alguna enfermedad relacionada con arterias y venas del corazón: angina inestable (tipo de dolor torácico agudo que ocurre cuando el corazón no obtiene suficiente oxígeno y puede ser un signo de advertencia de un ataque cardíaco) e infarto de miocardio.

Tratamiento del tromboembolismo arterial periférico.

Tratamiento de la trombosis en la coagulación intravascular diseminada (trastorno grave de la coagulación sanguínea).

Prevención de la formación de coágulos en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica del corazón o a hemodiálisis

Contraindicaciones: Contraindicado:

- Si es alérgico (hipersensible) a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de Heparina sódica 5.000 UI/mL;
- Si padece hemorragia activa o enfermedades que conllevan un riesgo de hemorragia (excepto coagulación intravascular diseminada);
- Si tiene lesiones internas susceptibles de sangrar, como úlcera péptica activa, aneurismas (ensanchamiento o abombamiento anormales de una porción de una arteria), accidente cerebrovascular (interrupción del suministro de sangre al cerebro), etc.
- En ciertos casos de déficit de plaquetas en la sangre (trombocitopenia);
- Si ha pasado recientemente por una intervención quirúrgica en el sistema nervioso central, ojos u oídos
- Si padece endocarditis bacteriana aguda (infección en el corazón debido a la acción bacteriana)
- En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de prevención, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

Precauciones: Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Antes de usar este medicamento informe a su médico o farmacéutico si está embarazada, cree que pudiera estarlo o si está en periodo de lactancia. Él le dará las indicaciones adecuadas.

Advertencias:

La heparina no es para uso intramuscular.

Es muy importante que informe a su médico de todas las enfermedades que ha padecido o está padeciendo, con el fin de evitar el riesgo de hemorragia, y especialmente:

- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón, hipertensión arterial, antecedentes de úlcera gastroduodenal, enfermedad vascular en el ojo, o si posee niveles elevados de potasio en la sangre o niveles bajos de plaquetas en sangre.
- Si padece diabetes o acidosis metabólica (trastorno del equilibrio ácido-base en el cuerpo).
- Si la terapia es prolongada le realizarán análisis periódicos de la sangre para determinar los niveles de plaquetas.

En caso de que ser sometido a anestesia epidural o espinal o a una punción lumbar, el médico le realizará una valoración individual cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Reacciones adversas:

Frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

Trastornos de la sangre: hemorragias (en piel, mucosas, heridas, tracto intestinal, urogenital...), las cuales dependen de la dosis administrada. Asimismo, puede producirse un aumento de los niveles de ciertos parámetros sanguíneos (gamma-GT y transaminasas: AST, ALT).

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, picor) o irritación local. Se han comunicado casos de osteoporosis y caída del cabello después de tratamientos prolongados.

Trastornos de la sangre: aumento excesivo del potasio en sangre, especialmente en pacientes con diabetes, enfermedad del riñón crónica, acidosis metabólica preexistente, en pacientes tratados con fármacos ahorradores de potasio o bien que posean niveles elevados de potasio en sangre.

Raros (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones alérgicas generales graves (con náuseas, vómitos, fiebre, dificultad para respirar, hinchazón en la garganta, disminución de la tensión arterial), así como alteraciones importantes de la piel en el lugar de la inyección si se administra de forma subcutánea.

Trastornos del aparato reproductor: erección persistente del pene. Trastornos de la sangre: reducción del número de plaquetas de la sangre.

Muy raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes):

Procedimientos médicos y quirúrgicos: si la heparina se utiliza como prevención en anestesia epidural o espinal o en una punción lumbar, se han comunicado casos de hematomas espinales y epidurales, que pueden provocar diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente.

Interacciones: Anticoagulantes orales (medicamentos para hacer la sangre menos espesa), agentes que afecten la función plaquetaria, como ácido acetilsalicílico o dipiridamol, fibrinolíticos (medicamentos que disuelven una proteína relacionada con la coagulación sanguínea), antiinflamatorios no esteroideos, altas dosis de penicilina y algunas cefalosporinas (un tipo de antibióticos) (cefamandol, cefoperazona), algunos medios de contraste (medicamentos que se usan para pruebas de diagnóstico), asparaginasa (enzima que se utiliza para tratar algún tipo de cáncer de la sangre), epoprosterenol (medicamento que se utiliza en caso de hipertensión pulmonar primaria), corticoides y dextrano (sustituto del plasma), ya que estos fármacos aumentan el efecto de la heparina con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado.

Alprostadilo (medicamento con acción dilatadora sobre los vasos sanguíneos), ya que éste puede potenciar el efecto anticoagulante de la heparina e incrementar el riesgo de hemorragia, además de alterar los resultados de las pruebas analíticas que se le realicen.

Antidiabéticos orales, benzodiazepinas (medicamentos usados para el tratamiento de la ansiedad, insomnio) (clordiazepóxido, diazepam, oxazepam), o propranolol (medicamento beta bloqueante usado principalmente en el tratamiento de la hipertensión), ya que su efecto puede verse aumentado en presencia de la heparina.

Fármacos que incrementan la concentración de potasio en la sangre.

Epoetina (medicamento para tratar la anemia severa) o nitroglicerina (relajante de los vasos sanguíneos) administrada mediante perfusión intravenosa, ya que pueden disminuir el efecto de la heparina y puede ser necesario ajustar su dosis.

**Dosificación y grupo etario:**

La dosis de heparina debe ser ajustada de acuerdo a la prueba de coagulación pacientes que durante el primer día del tratamiento debe ser determinada justo antes de cada inyección. Dosificación se considera adecuada cuando el tiempo de coagulación se eleva de aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor de control.

Cuando la heparina sódica se administra por infusión intravenosa continua, la prueba de coagulación debe determinarse aproximadamente cada cuatro horas en las primeras etapas del tratamiento.

Cuando se administra de forma intermitente por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o inyección profunda, es deseable determinar la prueba de coagulación antes de cada inyección.

Cuando un depresor de protrombina se administra junto con heparina sódica, las pruebas de coagulación y la actividad de protrombina debe ser determinada al inicio de la terapia. Para el efecto anticoagulante inmediato, administrar heparina sódica en la dosis terapéutica habitual.

Cuando se conozcan los resultados de la determinación inicial de la protrombina, administre la primera dosis de depresor de protrombina en la cantidad inicial habitual. A partir de entonces, realizar una prueba de coagulación y la actividad de protrombina a intervalos apropiados. Un periodo de entre cuatro y cinco horas después de la última dosis intravenosa y de 12 a 24 horas después de la última inyección subcutánea dosis de heparina sódica debe transcurrir antes de extraer la sangre, si se va a obtener un tiempo de protrombina válida. Cuando el depresor de protrombina muestra pleno efecto y la actividad de protrombina está en el rango terapéutico deseado, la Heparina Sódica puede ser interrumpida y se continúa la terapia con el depresor de protrombina.

Forma de administración	Frecuencia	Dosis recomendada
Inyección Profunda Subcutánea	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección IV seguidos de 10.000 - 20.000 unidades de una solución concentrada , por vía subcutánea

Un sitio diferente se debe utilizarse en cada inyección para prevenir el desarrollo de hematoma masivo.	Cada 8 horas (o) cada 12 horas	8000 - 10.000 unidades de solución concentrada 15.000 - 20.000 unidades de una solución concentrada.
Inyección intermitente, intravenosa	Dosis inicial cada 4 a 6 horas	10,000 unidades, ya sea sin diluir o en 50 - 100 ml de inyección de cloruro de sodio isotónica 5.000 - 10.000 unidades , ya sea sin diluir o en 50 - 100 ml de inyección de cloruro de sodio isotónica
Infusión intravenosa	Dosis inicial continua	5.000 unidades por inyección IV 20.000 - 40.000 unidades en 1000 ml de solución isotónica de cloruro sódico para perfusión / día

Aunque la dosis debe ser ajustada para cada paciente en base a pruebas de laboratorio adecuados, lo siguiente puede ser utilizado como guía para lograr el efecto anticoagulante terapéutica con heparina:

a) Mediante inyección profunda subcutánea, o si es necesario, intramuscular: Después de una inyección inicial IV, inyectar 10.000 a 20.000 unidades de un concentrado Heparina Sódica solución subcutáneamente seguido de 8.000 a 10.000 unidades por vía subcutánea cada 8 horas o entre 15.000 y 20.000 unidades cada 12 horas.

b) por infusión intravenosa intermitente: 10.000 unidades inicialmente, a continuación, 5,000 a 10,000 unidad de cada cuatro a seis horas. Estas cantidades se pueden administrar ya sea puro o diluido con 50 a 100 ml de inyección de cloruro de sodio isotónica.

c) Por la infusión intravenosa continua: Añadir 20.000 a 40.000 unidades de heparina sódica a 1,000 ml de la solución para perfusión. Para la mayoría de pacientes, la tasa de flujo debe ser ajustado para entregar aproximadamente 20000 a 40,000 unidades en 24 horas.

Uso pediátrico:

Siga las recomendaciones de los textos de referencia pediátricos apropiados. En general, la siguiente pauta de dosificación puede ser utilizada como una guía.

Dosis inicial: 50 unidades / kg (I.V., goteo).

Dosis de mantenimiento: 100 unidades / kg (IV, goteo) cada cuatro horas o 20.000 unidades/M2/24 horas seguidas.

Cirugía del corazón y de los vasos sanguíneos:

Los pacientes sometidos a la perfusión corporal total para la cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso corporal.

Con frecuencia, una dosis de 300 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso corporal se utiliza para los procedimientos que se estima durará menos de 60 minutos, o 400 unidades / kilogramo para las estimadas para durar más de 60 minutos.

Bajas dosis de profilaxis de tromboembolismo postoperatorio:

Una serie de ensayos clínicos controlados han demostrado que las dosis bajas de la profilaxis con heparina, dada justo antes y después de la cirugía, se reducirá la incidencia de post-operatorio trombosis venosa profunda en las piernas, según lo medido por la técnica 1-125 fibrinógeno y venografía, y de la embolia pulmonar clínica. La dosis más utilizada ha sido de 5.000 unidades de 2 horas antes de la cirugía y 5.000 unidades cada 8 a 12 horas después de 7 días o hasta que el paciente es totalmente ambulatorio, lo que sea mayor. La heparina se administra por inyección profunda, subcutánea en el brazo o en el abdomen con una aguja fina (25 y 26) para reducir al mínimo el trauma del tejido. Se recomienda una solución concentrada de heparina de sodio.

Tales profilaxis deben reservarse para los pacientes mayores de 40 sometidos a cirugía mayor.

Los pacientes con trastornos de la coagulación, los que tienen la neurocirugía , la anestesia espinal , cirugía ocular , o de las operaciones potencialmente sanguíneas deben ser excluidos , así como los pacientes que reciben anticoagulantes orales o plaquetas fármacos activos. El valor de este tipo de profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido. La posibilidad de aumento de hemorragias durante la cirugía o después de la operación hay que tener en cuenta. Si se produce tal hemorragia, la interrupción de la heparina y la neutralización con protamina Sulfato es aconsejable. Si la evidencia

clínica de tromboembolismo se desarrolla a pesar de la profilaxis de dosis baja, dosis terapéuticas completas de anticoagulantes deberían recibir menos que esté contraindicado. Todos los pacientes deben ser examinados antes de la heparinización para descartar trastornos de la coagulación y la supervisión deben realizarse con pruebas de coagulación adecuados justo antes de la cirugía. Los valores de coagulación de la prueba deben ser normales o sólo ligeramente elevados. Generalmente, no hay necesidad de un seguimiento diario de los efectos de las dosis bajas de heparina en pacientes con parámetros de coagulación normales.

Uso en Diálisis Extracorpórea: Siga las instrucciones de funcionamiento del fabricante del equipo con cuidado.

Transfusión de sangre:

Adicional de 400 a 600 unidades USP por cada 100 ml de sangre completa. Por lo general, se añaden 7.500 unidades USP de heparina de sodio a 100 ml de Inyección de Cloruro de Sodio estéril (o 75.000 unidades USP por 1000 mL de Inyección de Cloruro de Sodio estéril) y se mezclan, y a partir de esta solución estéril, de 6 a 8 mL se añaden por 100 mL de sangre entera.

Muestras de laboratorio:

La adición de 70 a 150 unidades de heparina sódica por 10 a 20 mL de muestra de sangre entera se emplea por lo general para evitar la coagulación de la muestra. Los recuentos de leucocitos se deben realizar en la sangre heparinizada dentro de las dos horas posteriores a la adición de heparina.

La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, complemento, ensayos de fragilidad de eritrocitos o conteo de plaquetas

Vía de administración: Intravenosa o subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015002352, generado por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.3.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

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

### 3.1.3.3. HUNTERASE®

Expediente : 20082689  
Radicado : 2014121310/2015037939  
Fecha : 2015/03/27  
Interesado : Cytobioteck S.A.S.  
Fabricante : Green Cross Corp

Composición: Cada vial de 3 mL contiene 6 mg de idursulfasa-β

Forma farmacéutica: Concentrado para solución por infusión

Indicaciones: Hunterase® (Idursulfasa-β) está indicado para pacientes con síndrome de Hunter (Muco-polisacaridosis II, MPS II) como una terapia de reemplazo enzimático.

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

Precauciones y Advertencias:

Precauciones generales:

Reacciones anafilácticas potencialmente mortales se han observado en algunos pacientes durante las infusiones de un medicamento similar a Hunterase®. Las reacciones han incluido de dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, convulsiones y/o angioedema. Debido a las posibles reacciones a la perfusión graves, apoyo médico adecuado debe estar disponible cuando se administra Hunterase®.

Cuando ocurren reacciones a la perfusión graves, las infusiones posteriores deben gestionarse mediante el uso de antihistamínicos y / o corticosteroides antes o durante las infusiones, una menor tasa de administración de Hunterase® y/o la interrupción temprana de la infusión Hunterase® si los síntomas graves ocurren.

Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden tener un mayor Riesgo de complicaciones potencialmente mortales de reacciones a la infusión.

#### Administrar con precaución:

- En pacientes con graves reacciones recurrentes relacionados con la inyección después de la infusión de Hunterase®.
- En pacientes con antecedentes de anafilaxia a los ingredientes de Hunterase®.
- En pacientes con historia de shock para ingredientes de Hunterase®.

#### Poblaciones especiales:

- Embarazo: Estudios reproductivos en animales hembra preñadas no se han conducido con Hunterase®. No se conoce si Hunterase® puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la función reproductiva en mujeres.
- Lactancia: Se desconoce si Hunterase® se excreta en la leche materna.
- Uso pediátrico: Los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían edades entre 6 años y 35. Niños, adolescentes y adultos responden similarmente al tratamiento con Hunterase®. La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 6 años de edad.

Condiciones de almacenamiento: Hunterase® requiere mantenerse bajo refrigeración entre 2°C a 8°C y protegerse de la luz sin congelarse y sin agitar. No usar Hunterase® luego de la fecha de expiración del vial. Este producto no contiene preservativos. La solución diluida debe ser usada inmediatamente. Si el uso inmediato no es posible, la solución diluida debe ser almacenada entre 2°C a 8°C hasta por 48 horas, o debe ser administrada dentro de las 8 horas siguientes si se mantiene a temperatura ambiente.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a Hunterase® fueron urticaria, erupciones y prurito. Todas las reacciones adversas fueron menores y minimizadas ajustando la velocidad de infusión y usando los tratamientos correctos del medicamento.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios formales para establecer la interacción de Hunterase® con otros medicamentos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

El régimen de dosis recomendado de Hunterase® es de 0.5 mg/Kg de peso corporal administrado cada semana en una infusión endovenosa. Hunterase® es una solución

concentrada para infusión endovenosa y debe ser diluida en 100mL de Cloruro de sodio al 0,9%. Cada vial de Hunterase® contiene una solución de 2.0mg/mL de la proteína Idursulfase-β en un volumen extraíble de 3.0 mL y es para uso único. El uso de un set de infusión equipado con un micrómetro de 0.2 (µm) es recomendado.

El volumen total de la infusión es administrado durante un periodo de 1 a 3 horas. Los pacientes podrían requerir una infusión más larga debido a reacciones a la infusión; Sin embargo, el tiempo de infusión no debe exceder las 8 horas. La velocidad inicial de infusión debe ser de 8mL/h los primeros 15 minutos. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad puede ser incrementada 8mL/h en intervalos de 15 minutos para así poder administrar el volumen completo dentro del periodo de tiempo deseado. Sin embargo, bajo ninguna circunstancia la velocidad de infusión debe exceder los 100 mL/h.

La velocidad de infusión podría ser ralentizada o temporalmente suspendida, o la administración podría ser suspendida, basado en juicio clínico, si reacciones a la infusión ocurrieran. Hunterase® no debe ser infundido con otros productos en el tubo de infusión.

Vía de Administración: Endovenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta del Auto No. 2015003644, generado por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora analizó integralmente la documentación enviada y concluyó que la caracterización molecular del producto y el desarrollo preclínico fue adecuado; sin embargo, al combinar la anterior información con el desarrollo clínico, y según la documentación allegada, se observó que el estudio fase II, no tuvo una duración que permita evaluar la eficacia en la enfermedad a largo plazo, teniendo en cuenta las características de la mucopolisacaridosis II y que el estudio pediátrico fase III tiene una casuística escasa. Esto, sumado al hecho de que el producto no tiene

trayectoria post-comercización, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.3.4. VIVOTIF CÁPSULAS

Expediente : 45768  
Radicado : 2015038110  
Fecha : 2015/03/27  
Interesado : Biotoscana S.A.  
Fabricante : Crucell Switzerland AG - Suiza

Composición:

Cada cápsula contiene:

Células viables de *S. typhi* Ty21a.....al menos  $2 \times 10^9$   
Células inactivadas de *S. typhi* Ty21a.....5-  $50 \times 10^9$

Forma farmacéutica: Cápsula dura - gastroresistente

Indicaciones: Inmunización activa oral contra la fiebre tifoidea

Contraindicaciones: Déficit inmunitario congénito o adquirido, proceso febril agudo, infección intestinal aguda, no se debe administrar antibióticos activos contra las salmonellas tíficas simultáneamente con Vivotif.

Precauciones y Advertencias:

No hay datos actualmente disponibles acerca de la eficacia de Vivotif oral en individuos con discrasias sanguíneas, leucemia, linfoma o cualquier tipo de tumor maligno que afecta la médula ósea o el sistema linfático. Estos individuos pueden no desarrollar protección a causa de sus funciones inmunitarias alteradas.

En el caso de enfermedad febril aguda y enfermedad gastro-intestinal aguda, así como durante y hasta 3 días después del tratamiento con antibióticos, Vivotif oral no debería ser tomado debido a la posible inhibición del crecimiento de los organismos de la vacuna.

Las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticar debido a la destrucción del organismo por el ácido gástrico.

#### Embarazo - Categoría B2:

Los estudios en animales son insuficientes pero los datos disponibles no muestran evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.

#### Reacciones adversas:

##### Ensayos clínicos:

Los siguientes efectos adversos se informaron como común (de conformidad con la definición de CIOMS de  $<1/10$  y  $> 1/100$ ) y fueron generalmente estreñimiento leve, calambres abdominales, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, dolor de cabeza y urticaria exantema.

##### Datos post-comercialización:

Los siguientes efectos adversos adicionales se han comunicado muy raramente (Definición CIOMS:  $<1 / 10.000$ ) durante la vigilancia post-comercialización.

Reacciones cutáneas como dermatitis, exantema, prurito y urticaria, anafilaxia, astenia, malestar general, cansancio, temblores, parestesias, mareos, artralgia y mialgia.

#### Interacciones:

##### Interacción con otros Medicamentos:

La vacuna no debe administrarse junto con antibióticos u otros medicamentos (por ejemplo. sulfonamidas) que son activos contra las salmonelas. La vacuna debe ser administrada primero y al menos 3 días deben transcurrir entre la última administración de la vacuna y tales fármacos.

#### Profilaxis Anti- malaria:

##### General:

En el caso de la profilaxis contra la malaria planificada, la inmunización con Vivotif Oral-Vacuna Tifoidea debe preceder a la profilaxis contra la malaria. El intervalo entre la última dosis de Vivotif Oral Vacuna contra la Tifoidea y el comienzo de la prevención Anti-malaria, deben en general ser al menos 3 días.

Si se ha iniciado la profilaxis contra la malaria, el intervalo mínimo entre la última dosis de profilaxis contra la malaria y la primera dosis de la vacuna oral contra la fiebre tifoidea Vivotif debe ser de al menos 3 días.

La cloroquina y / o pirimetamina / sulfadoxina:

La vacuna tifoidea Vivotif oral se puede administrar con cloroquina y / o pirimetamina / sulfadoxina. En estos estudios, los medicamentos contra la malaria fueron administrados primero, seguido 12 horas más tarde por la cápsula tifoidea oral Vivotif.

La mefloquina:

La mefloquina puede administrarse concomitantemente con la Vacuna Tifoidea oral Vivotif. Una menor respuesta IgG se observó en comparación con tomar la Vacuna Tifoidea oral Vivotif sola, sin embargo la respuesta inmune no se vio afectada y la eficacia de la vacuna no fue comprometida.

Atavaquone y proguanil, combinación fija:

Atavaquone y proguanil (formulación de combinación fija) se pueden dar concomitantemente con Vivotif Vacuna Tifoidea Oral.

Proguanil

El proguanil, cuando se administra solo, se debe administrar sólo si han transcurrido 10 días o más desde la última dosis de la vacuna tifoidea oral Vivotif.

Dosificación y Grupo Etario:

La Vacuna tifoidea oral Vivotif cápsula debe tragarse entera y no debe masticarse. La cápsula debe tomarse aproximadamente una hora antes de la comida, con una bebida fría o tibia (temperatura que no exceda de la temperatura corporal, por ejemplo 37° C (98.6°F) beber, en días alternos, 1, 3 y 5.

El calendario de vacunación completo, independientemente de la edad, para adultos y niños por encima de 6 años de edad, es la ingestión de una cápsula en cada uno de los días 1, 3 y 5.

Re-inmunización:

Un programa de refuerzos óptimo para Vivotif vacuna tifoidea oral no ha sido determinado. Las dosis de refuerzo, que consta de 3 cápsulas en los días 1, 3 y 5 son recomendadas cada 3 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar una certificación actualizada sobre la no modificación de los procesos de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto final.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información que permita confirmar lo relacionado con la categoría B de riesgo en el embarazo que menciona en la documentación allegada.

### 3.1.3.5. INSULEX 70/30

Expediente : 20091691  
Radicado : 2015045018  
Fecha : 2015/04/14  
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: La insulina es utilizada en el tratamiento de paciente insulino-dependiente y en el control de paciente diabéticos descontrolados; la insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía, en el tratamiento del coma hipoglucémico, trauma o infección grave del paciente diabético y en el control de la paciente diabética durante el embarazo.

Los diferentes tipos de insulina pueden ser utilizados de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular para el control de la diabetes mellitus insulino-dependiente.

La insulina ADN recombinante difiere de las insulinas de origen animal porque es estructuralmente idéntica a la insulina producida por el páncreas humano, y por el proceso de manufactura

Insulex®70/30 se emplea especialmente:

- Cuando se requiere una acción prolongada con un efecto inicial intenso.
- En los esquemas de insulina que se basan en inyecciones dos veces al día

Contraindicaciones: Se contraindica cualquier tipo de insulina en estados de hipoglucemia

Precauciones y Advertencias:

Los requerimientos de insulina pueden ser alterados por diversos factores tales como presencia de infección, tensión emocional, trauma quirúrgico o accidental, pubertad, embarazo e insuficiencia renal o hepática.

De la misma manera puede ser necesario ajustar la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o si modifican su hábito dietético.

Algunos pacientes al cambiar de insulina de origen animal a insulina humana pueden requerir que sea reducida la dosis como prevención de una posible hipoglicemia.

Generalmente se considera, que si la dosis por día es menor a las 40 unidades el paciente deberá ser hospitalizado para realizar la transferencia a otras insulinas.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

La mujer embarazada diabética requiere de un control minucioso a lo largo de todo el embarazo. Usualmente los requerimientos diarios de insulina se reducen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Las mujeres diabéticas que proporcionan lactancia pueden requerir que se realicen ajustes en la dosis diaria de insulina, en la dieta o en ambas.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos que pueden presentarse aunque en forma aislada son: alergia local, lipodistrofia, resistencia a la insulina y reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos el paciente puede presentar hipoglicemia al cambia de una insulina de origen animal a la insulina humana, por lo que se requiere que se realice una vigilancia estricta al efectuar el cambio.

Interacciones:

Medicamentos tales como los anticonceptivos orales, corticosteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

Puede llegar a requerirse una disminución en la dosis de insulina cuando el paciente recibe medicamentos como hipoglicemiantes orales, salicilatos (como el ácido acetilsalicílico), antibióticos del tipo de las sulfamidas, bloqueadores beta-adrenérgicos y algunos antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (mayores de 18 años).

Vía de Administración: Vía intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado bajo el radicado de la referencia
- Información para prescribir allegado bajo el radicado 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 la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y todo el proceso de producción para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar cuál es el comparador utilizado en los estudios clínicos, por cuanto no es claro en la información presentada.

Por último, la Sala considera que se debe allegar la información sobre inmunogenicidad, incluyendo la validación de las metodologías analíticas utilizadas, y experiencia post comercialización.

### 3.1.3.6. HYQVIA 100 mg/mL

Expediente : 20091369

Radicado : 2015041456  
Fecha : 2015/04/07  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.  
Fabricante : Baxter S.A.

**Composición:**

Vial 1: Cada mL contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

**Indicaciones:**

Tratamiento sustitutivo en adultos ( $\geq 18$  años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Déficits de las subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Tratamiento de sustitución en adultos ( $\geq 18$  años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

**Contraindicaciones:**

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

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

**Precauciones y Advertencias:**

Un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias deberá iniciar y supervisar desde el principio el tratamiento.

No debe utilizarse en mujeres embarazada o que estén planeando quedar embarazadas.

Debe seguirse la velocidad de perfusión recomendada.

**Reacciones adversas:**

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia, a una proporción de 0,203 por perfusión, fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de esas RA fueron de leves a moderadas.

*Inmunoglobulina humana normal:*

Pueden darse, de forma ocasional, reacciones adversas del tipo escalofríos, cefalea, mareo fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una repentina bajada de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de gammaglobulina.

Reacciones locales en el lugar de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, picazón, hematomas y erupción.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para productos de inmunoglobulina administrados de forma subcutánea en general, según el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y término preferido en orden de gravedad:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, temblor

Trastornos cardíacos: Taquicardia

Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez, frialdad periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Parestesia oral

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hinchazón de cara, urticaria, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar torácico, sensación de calor

Exploraciones complementarias: Alanina aminotransferasa elevada

*Hialuronidasa humana recombinante:*

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante el uso post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas de forma subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o fluidos administrados de forma subcutánea han sido reacciones locales leves en la zona de inyección, como eritema y dolor. Se han notificado casos de edema con más frecuencia en asociación con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un estudio pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el estudio clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

La seguridad y tolerabilidad de HyQvia se evaluaron en un estudio en fase 3 en 83 pacientes con EIP (incluyendo 21 de entre 2 y 16 años) que recibieron perfusiones en intervalos de 3 a 4 semanas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e hinchazón en la zona de perfusión.

Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica:

HyQvia se evaluó en 21 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años (13 de entre 4 y <12 años y 8 de entre 12 y <16 años). Los resultados de los estudios indicaron perfiles de seguridad similares en pacientes adultos y pediátricos, como la naturaleza, frecuencia, gravedad o reversibilidad de las reacciones adversas.

## Interacciones:

### Vacunas elaboradas con virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede afectar a la eficacia de las vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses. Tras a administración de este producto, debe dejarse un intervalo de 3 meses antes de administrar una vacuna elaborada con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este periodo debe alargarse hasta 1 años. Por ello, deberá comprobarse el estado de los anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

### Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en la pruebas serológicas,

La transmisión pasiva de anticuerpos de antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

En la ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

## Dosificación y Grupo Etario:

HyQvia consta de dos viales. Cada vial de IG 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de hialuronidasa humana recombinante como se indica en la tabla siguiente.

Debe administrarse el contenido completo del vial de hialuronidasa humana recombinante independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de IG 10%.

<b>Esquema de administración de HyQvia</b>		
<b>Hialuronidasa humana recombinante</b>	<b>Inmunoglobulina humana normal 10%</b>	
<b>Volumen (ml)</b>	<b>Gramos de proteína</b>	<b>Volumen (ml)</b>
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

## Posología:

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Puede que sea necesario individualizar el nivel de dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica. Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina:  
La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg/mes.  
El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones, puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (>6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis de 1 semana a una dosis de 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento planificados con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada de forma intravenosa:

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes habían seguido una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada de forma subcutánea:

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina de forma subcutánea, la dosis mensual inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero ajustada para intervalos de 3 o 4 semanas.

Para pacientes que cambien directamente de un tratamiento con inmunoglobulina administrado de forma subcutánea, la primera perfusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad a largo plazo ni el riesgo potencial de fertilidad de HyQvia en niños y adolescentes de 0 a 18 años.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica 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 la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo pruebas de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y todo el proceso de producción para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el informe completo del estudio Fase III comparativo entre la vía subcutánea y la vía intravenosa.

Por último, se solicita allegar la información de inmunogenicidad, incluyendo la validación de las metodologías analíticas utilizadas.

### 3.1.3.7. OPTIVATE

**Expediente : 19959426**  
**Radicado : 2015046692**  
**Fecha : 2015/04/16**  
**Interesado : BCN MEDICAL S.A**  
**Fabricante : Bio Products Laboratory Limited**

**Composición: Cada 1 mL contiene 100 UI de factor VIII**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado**

**Indicaciones:** Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los excipientes o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se recomienda la vacunación para hepatitis A y B

**Vía de administración:** Intravenosa

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

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.
- Inserto radicado bajo el número de la referencia.

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

**Indicaciones:** Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los excipientes o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se recomienda la vacunación para hepatitis A y B

**Precauciones y Advertencias:** Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII y FVW. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias,

hipotensión y anafilaxias. Si aparecen estos síntomas, se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, los protocolos médicos deben ser aplicados.

Cuando se administra medicamentos derivados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los agentes patógenos de naturaleza desconocida.

Sin embargo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- Selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y análisis de las donaciones individuales y pools de plasma para anticuerpos HBsAg y contra el VIH y el VHC.
- Pruebas de pools de plasma para VHC en material genómico.
- Inactivación / eliminación procedimientos validados utilizando virus modelo, que han sido incluidos en el proceso de producción. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estos procedimientos son de valor limitado frente a virus no envueltos como el virus de hepatitis A y el parvovirus B19.

Se recomienda vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben derivados concentrados del plasma de FVIII y FVW.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento en la producción de células rojas (por ejemplo, anemia hemolítica). Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo de laboratorio o conocidos clínicamente. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir profilaxis contra la enfermedad tromboembólica venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Cuando se utiliza productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, el médico debe ser consciente que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos con factor VIII que contienen factor de von Willebrand, se deben controlar los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles de plasma excesivos de FVIII: C que puedan aumentar el riesgo eventos trombóticos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII Antihemofílico, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de primeros 100 días de. Los pacientes tratados con factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio.

Los pacientes con VWD, especialmente pacientes del tipo 3 pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de von Willebrand. Si la expectativa de actividad de niveles plasmáticos FVW: RCO no es alcanzada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si está presente un inhibidor del factor von Willebrand. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor de Von Willebrand puede no ser efectiva y se debe considerar otras opciones terapéuticas.

Se recomienda que cada vez que se administre a un paciente Dried Factor VIII Fracción, tipo 8Y<sup>®</sup> se registre el nombre y número de lote del producto

Reacciones adversas: Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de infusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado con poca frecuencia, y en algunos casos puede derivar en shocks anafilácticos. Otros efectos secundarios son dolor de espalda, mareos, bradicardia, palpitaciones, tos, somnolencia y visión borrosa.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Si se producen estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos se recomienda contactar un centro especializado en hemofilia. La experiencia con 8Y<sup>®</sup> en pacientes con hemofilia A ha indicado que la presencia de inhibidores es poco frecuente.

En estudios a largo plazo, un total de 57 (0,2%) de los pacientes previamente no tratados (PUP), tratados con 8Y desarrollaron un inhibidor transitorio (título 0,7

UB). La exposición promedio fue de más de 200 días durante los períodos de seguimiento hasta unos 12 años.

En estudios clínicos, pacientes previamente no tratados (PTP) desarrollaron inhibidores. En la experiencia post-comercialización, 17 pacientes han sido reportados con inhibidores en más de 20 años de uso de 8Y.

Los pacientes con VWD, especialmente pacientes de tipo 3, muy raramente puede desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de Von Willebrand. Si se producen estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Estos anticuerpos pueden aparecer en estrecha relación con las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica deben ser evaluados para la presencia de un inhibidor. En todos estos casos se recomienda contactar un centro de hemofilia especializado.

No hay reportes conocidos de inhibidores de 8Y® en pacientes tratados por FVW.

Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o conocidos por laboratorio.

En pacientes que reciben productos de factor VIII que contienen factor von Willebrand, hay aumento sostenido de FVIII:C que incrementa los niveles plasmáticos y incrementa el riesgo de eventos trombóticos.

Interacciones: No se conocen interacciones de productos con factor VIII humano de coagulación o FVW con otros medicamentos.

#### Embarazo y lactancia

No han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Dried Factor VIII Fraction, tipo 8Y ®. La seguridad de Dried Factor VIII Fraction, tipo 8Y ®, para su uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Solo si está claramente indicado se debe administrar Dried Factor VIII Fraction, tipo 8Y ® a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### Sobredosis

No hay o no se han reportado síntomas de sobredosis con factor VIII humano de coagulación o FVW. Los eventos tromboembólicos, pueden ocurrir en caso de sobredosis importante en pacientes con VWD.

**Dosificación y grupo etario:** El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos de la hemostasia.

## Hemofilia A

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades administradas de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionados con el actual estándar de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (referido al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación a un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por Kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en un 2,5% de la actividad normal de 2,5 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

**Unidades requeridas= peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5**

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en% del normal; UI / dl) en el período correspondiente. En la siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de Factor VIII (UI/dl)	Frecuencia de (horas)/Duración de terapia (días)	dosis de la
Hemorragia			

Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral	20-40		Repetir cada 12 a 24 horas. Por lo menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva según indique el dolor o se logre mejorar el cuadro clínico.
Hemartrosis extensa, hemorragia muscular o hematoma.	más 30-60		Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias que amenazan la vida	que 60-100		Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo este resuelto.
<b>Cirugía</b>			
Menor Incluyendo extracción dental	30-60		Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre mejorar el cuadro clínico.
Mayor	80-100 (pre y pos operatorio)		Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada, seguir la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI / dl).

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la apropiada determinación de los niveles de factor VIII para establecer la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas.

En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable el seguimiento preciso de la terapia por medio de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Individualmente los pacientes pueden variar en su respuesta al factor VIII y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y mostrar diferentes vidas medias. Para la profilaxis a largo plazo de las

hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, más cortos los intervalos de dosificación o dosis más altas pueden ser necesarios.

Los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados no sean alcanzados, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar una técnica para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y otras opciones terapéuticas deben considerarse. El manejo de estos pacientes deben ser dirigidos por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Niños: La dosis para niños con hemofilia A se debe calcular sobre una recuperación de 1,5 UI/dl/UI/Kg para alcanzar un nivel igual al deseado como aparece en la tabla en esta sección. La fórmula equivalente es la siguiente:  
Unidades requeridas = peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,7

#### Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

Por lo general 1 UI/Kg FVW: RCO eleva los niveles circulantes de FVW: RCO un 0,02 UI / mL (2%). Los niveles de FVW: RCO de no menos de 0,6 UI/mL (60%) y de factor VIII: C de no menos de 0,4 UI/mL (40%) debe alcanzarse. Por lo general, 40 a 80 UI/Kg de factor von Willebrand (FVW: RCO) y 20-40 UI / Kg de FVIII: C se recomienda para lograr la hemostasia.

Una dosis inicial de 80 UI / Kg de factor von Willebrand puede ser necesaria, especialmente en pacientes con VWD del Tipo 3, donde el mantenimiento de niveles adecuados pueden necesitar dosis más altas que en otros tipos de VWD.

Una dosis adecuada debe volver a administrarse cada 12-24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, y ambos niveles FVW: RCO y FVIII: C.

Cuando se utiliza un producto con factor von Willebrand que contiene FVIII, el médico tratante debe ser consciente de que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. Después de 24-48 horas de tratamiento, a fin de evitar un aumento excesivo de FVIII: C, debe ser considerada la reducción

de la dosis y/o prolongación del intervalo de dosis o el uso de un producto que contiene FVW a un bajo nivel de FVIII.

No hay datos de un estudio clínico para caracterizar la respuesta al uso de 8Y<sup>®</sup> en niños de menos de 6 años de edad VWD con.

#### Método de administración

El producto debe ser administrado por vía intravenosa. La velocidad recomendada máxima de infusión es de 3 mL/min.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2015046692, para el producto de la referencia.

#### 3.1.3.8. BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES

Expediente : 19942558  
Radicado : 2015045172/2015066244  
Fecha : 2015/04/14  
Interesado : Quideca S.A.  
Fabricante : OM Pharma S.A

Composición: Cada sobre contiene liofilizado estandarizado OM-85 correspondiente a: 3.5 mg de lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenza*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Inmunoterapia: Prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom<sup>®</sup> indicados en la composición.

Precauciones y Advertencias: Puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), no común ( $< 1/100, \geq 1/1\ 000$ ), raro ( $< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$ ), muy raro ( $< 10\ 000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones: Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños de 6 meses a 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 sobre de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 sobre por día de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos

casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponible datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto 02/2015

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

**Indicaciones:** Inmunoterapia: Prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Aduvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

**Precauciones y Advertencias:** Puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

**Reacciones adversas:**

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), no común ( $< 1/100, \geq 1/1000$ ), raro ( $< 1/1000, \geq 1/10000$ ), muy raro ( $< 10000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos del sistema inmune**

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

**Trastornos del sistema nervioso**

Común: dolor de cabeza.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Común: tos.

**Trastornos gastrointestinales**

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

**Interacciones:** Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Niños de 6 meses a 12 años:**

**Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:** 1 sobre de Broncho-Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.

**Tratamiento de episodios agudos:** 1 sobre por día de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

**Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.**

**Uso en poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponible datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.**

**Vía de Administración: Oral**

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

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 02/2015, para el producto de la referencia.**

### **3.1.3.9. INFANRIX HEXA (DPTA - HEPB - IPV - HIB)**

Expediente : 19905376  
Radicado : 2015050635  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : GlaxoSmithkline Colombia S.A.  
Fabricante : GlaxoSmithkline Biologicals S.A. - Rixensart Belgica

Composición:

Toxoide diftérico no menos de 30 unidades internacionales (UI)  
Toxoide tetánico no menos de 40 unidades internacionales (UI)  
Antígenos de *Bordetella pertussis*  
    Toxoide de la tosferina (PT) 25 microgramos  
    Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 microgramos  
Pertactina (PRN) 1 8 microgramos  
Antígeno de superficie de hepatitis B (HB) 10 microgramos  
Virus de la polio inactivados (IPV)  
    Tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D  
    Tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D  
    Tipo 3 (cepa Saukett) 32 unidades antigénicas D  
Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b 10 microgramos (polirribosilribitol fosfato, PRP)  
Conjugado al toxoide tetánico como proteína portadora aprox. 25 microgramos

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para la inmunización activa de todos los lactantes a partir de los dos meses de edad, frente a difteria, tetanos, tosferina, hepatitis B, poliomelitis y haemophilus influenzae tipo B, puede darse también a infantes que han recibido una primera dosis de hepatitis B al nacimiento

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o contra la Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

Infanrix hexa™ está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y contra la Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

Precauciones y Advertencias:

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix Hexa™ en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:

- Temperatura  $\geq 40,0$  °C en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente de  $\geq 3$  horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;

- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Infanrix hexa™ se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

Infanrix hexa™ no debe bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Infanrix hexa™ contiene trazas de neomicina y polimixina. La vacuna se debe administrar con precaución a pacientes con hipersensibilidad conocida a estos antibióticos.

Infanrix hexa™ no previene la infección causada por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de la infección por hepatitis B.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con *Infanrix hexa™*. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.

Datos limitados obtenidos en 169 lactantes prematuros indican que Infanrix hexa™ puede administrarse a niños prematuros. Sin embargo, podría observarse una respuesta inmune inferior, y hasta la fecha se desconoce el nivel de protección clínica.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Se ha reportado una alta incidencia de fiebre ( $>39,5$  °C) en lactantes tratados con Infanrix hexa™ y Pevnar™/Prevenar™ en comparación con aquellos que solo fueron tratados con la vacuna hexavalente.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa™ y Pevnar13™/Prevenar 13™.

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Reacciones adversas:

- Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa™ con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$   
 Frecuentes:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$   
 Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$   
 Raras:  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$   
 Muy raras:  $< 1/10.000$

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Muy frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos siquiátricos:

Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud

Frecuentes: nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: somnolencia

Muy raras: convulsiones (con o sin fiebre)\*\*\*

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Poco frecuentes: tos\*

Raras: bronquitis

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: vómito, diarrea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito\*

Raras: sarpullido

Muy raras: dermatitis, urticaria\*

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección ( $\leq 50$  mm), fiebre  $\geq 38$  °C, fatiga

Frecuentes: inflamación local en el sitio de inyección ( $> 50$  mm)\*\*, fiebre  $> 39,5$  °C, reacciones en el sitio de inyección, incluyendo induración

Poco frecuentes: inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente\*\*

- Datos de post-comercialización

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Linfadenopatía, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune:

Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas)

Trastornos del sistema nervioso:

Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)\*\*\*

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Apnea\*

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Edema angioneurótico\*

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada\*, vesículas en el sitio de inyección

\*Observado con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

\*\* Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

\*\*\* El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacción tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en lactantes < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Interacciones:

Se tienen datos insuficientes sobre la eficacia y seguridad de la administración simultánea de Infanrix hexa™ y la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola para permitir una recomendación.

Los datos sobre la administración concomitante de Infanrix hexa™ con Pevnar™/Prevenar™ (vacuna antineumocócica conjugada adsorbida) no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales al administrarse una vacunación primaria de 3 dosis.

Sin embargo, se ha reportado una alta incidencia de fiebre (>39,5 °C) en lactantes tratados con Infanrix hexa™ y Pevnar™/Prevenar™ en comparación con aquellos que solo fueron tratados con la vacuna hexavalente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología:

- Vacunación primaria

El esquema de vacunación primaria consiste en tres dosis de 0,5 ml (p. ej., a los 2, 3, 4 meses de edad; 3, 4, 5 meses de edad; 2, 4, 6 meses de edad) o dos dosis (p. ej., a los 3, 5 meses de edad). Se debe respetar un intervalo de al menos un mes entre las dosis. El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Deberán mantenerse medidas inmunoproliféricas establecidas localmente contra la hepatitis B. Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa™ como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

- Vacunación de refuerzo

Después de la vacunación con 2 dosis (p. ej., a los 3, 5 meses de edad) de Infanrix hexa™, debe administrarse una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente entre los 11 y 13 meses de edad.

Después de la vacunación con 3 dosis (p. ej., a los 2, 3, 4 meses de edad; 3, 4, 5 meses de edad; 2, 4, 6 meses de edad) de Infanrix hexa™, puede administrarse una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria y preferentemente antes de los 18 meses.

Las dosis de refuerzo deberán administrarse siguiendo las recomendaciones oficiales.

Infanrix hexa™ puede considerarse para la vacunación de refuerzo si la composición obedece las recomendaciones oficiales.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa™, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Vía de Administración: Parenteral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión GDS15/IPI 11 de 07/04/2014
- Información para prescribir versión GDS15/IPI 11 de 07/04/2014

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

**Indicaciones:** Para la inmunización activa de todos los lactantes a partir de los dos meses de edad, frente a difteria, tetanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y haemophilus influenzae tipo B, puede darse también a infantes que han recibido una primera dosis de hepatitis B al nacimiento

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o contra la Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

**Infanrix hexa™ está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y contra la Haemophilus influenzae tipo b (Hib)**

#### **Precauciones y Advertencias:**

**Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix Hexa™ en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.**

**La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.**

**Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:**

- **Temperatura  $\geq 40,0$  °C en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable;**
- **Colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;**
- **Llanto inconsolable, persistente de  $\geq 3$  horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;**
- **Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.**

**Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.**

**En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.**

**Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.**

**Infanrix hexa™ se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular. Infanrix hexa™ no debe bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular o intradérmica.**

**Infanrix hexa™ contiene trazas de neomicina y polimixina. La vacuna se debe administrar con precaución a pacientes con hipersensibilidad conocida a estos antibióticos.**

**Infanrix hexa™ no previene la infección causada por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de la infección por hepatitis B.**

**Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados**

**Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexa™. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.**

**La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.**

**Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.**

**Datos limitados obtenidos en 169 lactantes prematuros indican que Infanrix hexa™ puede administrarse a niños prematuros. Sin embargo, podría observarse una respuesta inmune inferior, y hasta la fecha se desconoce el nivel de protección clínica.**

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Se ha reportado una alta incidencia de fiebre ( $>39,5$  °C) en lactantes tratados con Infanrix hexa™ y Pevnar™/Prevenar™ en comparación con aquellos que solo fueron tratados con la vacuna hexavalente.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa™ y Pevnar13™/Prevenar 13™.

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

#### Reacciones adversas:

- Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa™ con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$   
Frecuentes:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$   
Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$   
Raras:  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$   
Muy raras:  $< 1/10.000$

#### Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: infección de las vías respiratorias altas

**Trastornos del metabolismo y nutrición:**

**Muy frecuentes: pérdida del apetito**

**Trastornos psiquiátricos:**

**Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud**

**Frecuentes: nerviosismo**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Poco frecuentes: somnolencia**

**Muy raras: convulsiones (con o sin fiebre)\*\*\***

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

**Poco frecuentes: tos\***

**Raras: bronquitis**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Frecuentes: vómito, diarrea**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

**Frecuentes: prurito\***

**Raras: sarpullido**

**Muy raras: dermatitis, urticaria\***

**Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:**

**Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección ( $\leq$  50 mm), fiebre  $\geq$  38 °C, fatiga**

**Frecuentes: inflamación local en el sitio de inyección ( $>$  50 mm)\*\*, fiebre  $>$ 39,5 °C, reacciones en el sitio de inyección, incluyendo induración**

**Poco frecuentes: inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente\*\***

- **Datos de post-comercialización**

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:**

**Linfadenopatía, trombocitopenia**

**Trastornos del sistema inmune:**

**Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas)**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)\*\*\***

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

**Apnea\***

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

## Edema angioneurótico\*

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada\*, vesículas en el sitio de inyección

\*Observado con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

\*\* Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

\*\*\* El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacción tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en lactantes < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

## Interacciones:

Se tienen datos insuficientes sobre la eficacia y seguridad de la administración simultánea de Infanrix hexa™ y la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola para permitir una recomendación.

Los datos sobre la administración concomitante de Infanrix hexa™ con Prevnar™/Prevenar™ (vacuna antineumocócica conjugada adsorbida) no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales al administrarse una vacunación primaria de 3 dosis.

Sin embargo, se ha reportado una alta incidencia de fiebre (>39,5 °C) en lactantes tratados con Infanrix hexa™ y Prevnar™/Prevenar™ en comparación con aquellos que solo fueron tratados con la vacuna hexavalente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

## Dosificación y Grupo Etario:

### Posología:

- **Vacunación primaria**

El esquema de vacunación primaria consiste en tres dosis de 0,5 ml (p. ej., a los 2, 3, 4 meses de edad; 3, 4, 5 meses de edad; 2, 4, 6 meses de edad) o dos dosis (p. ej., a los 3, 5 meses de edad). Se debe respetar un intervalo de al menos un mes entre las dosis.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Deberán mantenerse medidas inmunoproliféricas establecidas localmente contra la hepatitis B. Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse **Infanrix hexa™** como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

- **Vacunación de refuerzo**

Después de la vacunación con 2 dosis (p. ej., a los 3, 5 meses de edad) de **Infanrix hexa™**, debe administrarse una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente entre los 11 y 13 meses de edad.

Después de la vacunación con 3 dosis (p. ej., a los 2, 3, 4 meses de edad; 3, 4, 5 meses de edad; 2, 4, 6 meses de edad) de **Infanrix hexa™**, puede administrarse una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria y preferentemente antes de los 18 meses.

Las dosis de refuerzo deberán administrarse siguiendo las recomendaciones oficiales.

**Infanrix hexa™** puede considerarse para la vacunación de refuerzo si la composición obedece las recomendaciones oficiales.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con **Infanrix hexa™**, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

## Vía de Administración: Parenteral

### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión GDS15/IPI 11 de 07/04/2014 y la Información para prescribir versión GDS15/IPI 11 de 07/04/2014, para el producto de la referencia.

#### 3.1.3.10. MENVEO®

Expediente : 20018959  
Radicado : 2015050989  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l

#### Composición:

Una dosis (0.5 mL de vacuna reconstituida) contiene: Oligosacárido meningocócico grupo A 10 µg. Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 16.7 a 33.3 µg, Oligosacárido meningocócico grupo C 5 µg Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 7.1 a 12.5 µg, Oligosacárido meningocócico grupo W-135 5 µg, Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 3.3 a 8.3 µg, Oligosacárido meningocócico grupo Y 5 µg Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 5.6 a 10.0 µg

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de la *Neisseria meningitidis*.

El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

#### Precauciones y Advertencias

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

#### Advertencias:

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N. meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

#### Precauciones:

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Como con otras vacunas, la aplicación de Menveo debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

#### Reacciones adversas:

#### Reacciones adversas de ensayos clínicos:

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente: ( $\geq 1/10$ )

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

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

Rara: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy rara: ( $< 1/10.000$ )

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Niños de 2 a 23 meses de edad:

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina. Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones sistémicas solicitadas o reacciones locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con Menveo. La reacción local más común fue la sensibilidad en el sitio de la inyección; mientras que en el caso de las reacciones sistémicas, la irritabilidad y somnolencia fueron las reacciones más comunes. La tasa más alta de reacciones solicitadas ocurrió después de la primera dosis en ambos grupos de tratamiento.

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 1985 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en tres estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

En dos estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 345 sujetos. Las tasas de eventos adversos solicitados reportados fueron comparables entre Menveo y la vacuna conjugada MenC.

La mayoría de reacciones adversas ocurrió dentro de los primeros días después de la vacunación y pocas fueron severas.

Las reacciones adversas observadas fueron:

Desórdenes de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Desórdenes del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Desórdenes Gastrointestinales:

Muy frecuente: diarrea, vómitos

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Desórdenes Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección ( $\leq 50$  mm), induración en el sitio de inyección ( $\leq 50$  mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección ( $> 50$  mm), induración en el sitio de inyección ( $> 50$  mm)

Niños de 2 a 10 años de edad:

La seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad fue evaluada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo. Las tasas de reatogenicidad local y sistémica, así como las tasas de otros eventos adversos fueron generalmente similares entre quienes recibieron de Menveo y las vacunas comparadoras (vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (ACWY-D) o la vacuna meningocócica tetravalente polisacárida (ACWY-PS)).

Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos en general, persistieron durante uno o dos días y no fueron severas. Estas reacciones adversas fueron

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuente: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea,

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm), induración del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm)

Frecuente: eritema del sitio de inyección ( $>50$  mm), induración del sitio de inyección ( $>50$  mm), escalofríos, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Individuos de 11 a 65 años de edad:

En adolescentes y adultos, la seguridad de Menveo se evaluó en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad) que recibieron Menveo. Entre los receptores de Menveo 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban entre los 11-18 años, 19-34 años, 35-55 años y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios principales de seguridad fueron ensayos aleatorizados y con control activo que reclutaron participantes entre 11 y 55 años (N = 2663) y 19 a 55 años (N = 1606), respectivamente

La incidencia y severidad de cualquier reacción local, sistémica u otra, fue generalmente similar en los grupos de Menveo en todos los estudios y dentro de los grupos de edad de adolescentes y adultos. El perfil de reactividad y tasas de eventos adversos entre sujetos de edades entre 56 y 65 años que recibieron Menveo (N=216) fue similar a la observada en receptores de Menveo entre los 11 y 55 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes locales y sistémicas observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el sitio de la inyección y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas en tres ensayos clínicos pivotaes y dos ensayos clínicos de soporte se listan a continuación según la clase de órganos y sistemas. Los efectos secundarios más frecuentes reportados en los ensayos clínicos por lo general sólo duraron uno o dos días y no fueron habitualmente severos.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza  
Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:  
Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:  
Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:  
Muy frecuente: mialgia  
Frecuente: artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:  
Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm),  
induración del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm), malestar  
Frecuente: eritema del sitio de inyección ( $> 50$  mm), induración del sitio de inyección  
( $> 50$  mm), fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , escalofríos  
Poco frecuente: prurito del sitio de inyección

En el grupo de edad de los adolescentes, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna fueron favorable en relación con Tdap y no cambiaron de manera significativa con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas

Reacciones adversas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización (todos los grupos etarios):

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna

Trastornos del oído y del laberinto: audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos oculares: ptosis palpebral.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extenso del miembro inyectado fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento: caída, lesión en la cabeza .

Exámenes complementarios: alanina aminotransferasa elevada, aumento de la temperatura corporal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: afecciones bullosas.

Interacciones:

En niños de 2 a 23 meses de edad vacunados en ensayos clínicos, Menveo fue administrado concomitantemente con vacunas que contenían los siguientes antígenos: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (HBV), hepatitis A inactivada, antígenos capsulares de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente y trecevalente (PVC 7 y PVC 13), rotavirus pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina.

En dos estudios clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitantemente con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad : toxoide diftérico, pertusis acelular, toxoide tetánico, polio inactivado tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de Haemophilus influenzae tipo b (Hib); rotavirus pentavalente, y vacuna conjugada neumocócica heptavalente.. Para la dosis 4 administrada a los 12 meses de edad, Menveo fue administrado concomitantemente con las siguientes vacunas: conjugada neumocócica heptavalente, MMRV o MMR+V, y hepatitis A inactivada. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas concomitantemente con la excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

En un estudio clínico en niños ( $\geq 7$  meses de edad), Menveo se administró en forma concomitantemente con) vacunas MMRV o MMR+V a los 12 meses de edad. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante.

No existen datos disponibles para niños entre 2 y 10 años de edad en relación con la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo.

En el grupo de adolescentes (11 a 18 años de edad), Menveo puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra el tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap), y con la vacuna cuadrivalente de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VHP). En este grupo de edad, Menveo ha sido evaluado en dos estudios de co-administración ya sea con Tdap sola o con Tdap y VPH. No existe evidencia de una mayor tasa de reactividad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en cada estudio. Las respuestas de anticuerpos a Menveo y a los componentes de la vacuna de difteria, tétanos, pertussis o VPH no se vieron negativamente afectadas por la co-administración. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorrespuesta. Dado que al menos el 95% de los sujetos alcanzaron un hSBA  $\geq 1:8$  para el serogrupo W-135 post vacunación, se desconoce la relevancia clínica de esta observación

En adultos, Menveo puede ser administrado concomitantemente con otras vacunas: vacunas monovalente y combinada contra la hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

La administración concomitante de Menveo con las vacunas contra hepatitis A y B, o con las vacunas contra la fiebre tifoidea (polisacárido Vi) y fiebre amarilla, o con las vacunas contra la encefalitis Japonesa y rabia fue evaluada en un estudio clínico en adultos. No hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de la hepatitis A y B, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), fiebre amarilla, encefalitis Japonesa y rabia después de completar las series de vacunación. Las respuestas de anticuerpos a Menveo no se afectaron negativamente por la coadministración. No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes siempre deben ser administradas en sitios de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Niños de 2 a 23 meses de edad:

En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad, se deben administrar tres dosis de Menveo, cada una de 0.5 ml, con un intervalo de por lo menos

2 meses; la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de edad (12-16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad, Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única (0,5 ml), debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:  
Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.  
Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Dosis de refuerzo:  
Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada.

La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- El inserto y la información sucinta versión septiembre 2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de

la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto.

**Indicaciones:** Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de la *Neisseria meningitidis*.

El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

#### **Precauciones y Advertencias**

##### **Advertencias:**

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N. meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

##### **Precauciones:**

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en

individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Como con otras vacunas, la aplicación de Menveo debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

#### Reacciones adversas:

#### Reacciones adversas de ensayos clínicos:

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente: ( $\geq 1/10$ )

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

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

Rara: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy rara: ( $< 1/10.000$ )

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### Niños de 2 a 23 meses de edad:

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina. Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones sistémicas solicitadas o reacciones locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con Menveo. La reacción local más común fue la sensibilidad en el sitio de la inyección; mientras que en el caso de las reacciones sistémicas, la irritabilidad y somnolencia fueron las reacciones más comunes. La tasa más alta de reacciones solicitadas ocurrió después de la primera dosis en ambos grupos de tratamiento.

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 1985 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en tres estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

En dos estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 345 sujetos. Las tasas de eventos adversos solicitados reportados fueron comparables entre Menveo y la vacuna conjugada MenC.

La mayoría de reacciones adversas ocurrió dentro de los primeros días después de la vacunación y pocas fueron severas.

Las reacciones adversas observadas fueron:

**Desórdenes de metabolismo y nutrición:**

**Muy frecuente: desorden alimenticio**

**Desórdenes del Sistema Nervioso:**

**Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia**

**Desórdenes Gastrointestinales:**

**Muy frecuente: diarrea, vómitos**

**Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:**

**Frecuente: erupción cutánea**

**Desórdenes Generales y condiciones en el sitio de administración:**

**Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección ( $\leq 50$  mm), induración en el sitio de inyección ( $\leq 50$  mm)**

**Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre**

**Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección ( $> 50$  mm), induración en el sitio de inyección ( $> 50$  mm)**

**Niños de 2 a 10 años de edad:**

La seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad fue evaluada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo. Las tasas de reactogenicidad local y sistémica, así como las tasas de otros eventos adversos fueron generalmente similares entre quienes recibieron de Menveo y las vacunas comparadoras (vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (ACWY-D) o la vacuna meningocócica tetravalente polisacárida (ACWY-PS)).

Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos en general, persistieron durante uno o dos días y no fueron severas. Estas reacciones adversas fueron

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:**

**Frecuente: trastornos de la alimentación**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea,**

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:**

**Frecuente: erupción cutánea**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

**Frecuente: mialgia, artralgia**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:**

**Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm), induración del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm)**

**Frecuente: eritema del sitio de inyección ( $>50$  mm), induración del sitio de inyección ( $>50$  mm), escalofríos, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$**

**Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección**

**Individuos de 11 a 65 años de edad:**

**En adolescentes y adultos, la seguridad de Menveo se evaluó en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad) que recibieron Menveo. Entre los receptores de Menveo 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban entre los 11-18 años, 19-34 años, 35-55 años y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios principales de seguridad fueron ensayos aleatorizados y con control activo que reclutaron participantes entre 11 y 55 años (N = 2663) y 19 a 55 años (N = 1606), respectivamente**

**La incidencia y severidad de cualquier reacción local, sistémica u otra, fue generalmente similar en los grupos de Menveo en todos los estudios y dentro de los grupos de edad de adolescentes y adultos. El perfil de reactogenicidad y tasas de eventos adversos entre sujetos de edades entre 56 y 65 años que recibieron Menveo (N=216) fue similar a la observada en receptores de Menveo entre los 11 y 55 años de edad.**

**Las reacciones adversas más frecuentes locales y sistémicas observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el sitio de la inyección y dolor de cabeza.**

Las reacciones adversas reportadas en tres ensayos clínicos pivotaes y dos ensayos clínicos de soporte se listan a continuación según la clase de órganos y sistemas. Los efectos secundarios más frecuentes reportados en los ensayos clínicos por lo general sólo duraron uno o dos días y no fueron habitualmente severos.

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Muy frecuente: dolor de cabeza**

**Poco frecuente: mareos**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Muy frecuentes: náuseas**

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:**

**Frecuente: erupción cutánea**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

**Muy frecuente: mialgia**

**Frecuente: artralgia**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:**

**Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm), induración del sitio de inyección ( $\leq 50$  mm), malestar**

**Frecuente: eritema del sitio de inyección ( $> 50$  mm), induración del sitio de inyección ( $> 50$  mm), fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , escalofríos**

**Poco frecuente: prurito del sitio de inyección**

En el grupo de edad de los adolescentes, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna fueron favorable en relación con Tdap y no cambiaron de manera significativa con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas

**Reacciones adversas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización (todos los grupos etarios):**

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna

**Trastornos del oído y del laberinto: audición disminuida, dolor de oídos, vértigo,**

trastorno vestibular.

Trastornos oculares: ptosis palpebral.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extenso del miembro inyectado fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento: caída, lesión en la cabeza .

Exámenes complementarios: alanina aminotransferasa elevada, aumento de la temperatura corporal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: afecciones bullosas.

Interacciones:

En niños de 2 a 23 meses de edad vacunados en ensayos clínicos, Menveo fue administrado concomitantemente con vacunas que contenían los siguientes antígenos: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (HBV), hepatitis A inactivada, antígenos capsulares de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente y trecevalente (PVC 7 y PVC 13), rotavirus pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina.

En dos estudios clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitantemente con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad : toxoide difterico, pertusis acelular, toxoide tetánico, polio inactivado tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de Haemophilus influenzae tipo b (Hib); rotavirus pentavalente, y vacuna conjugada neumocócica heptavalente.. Para la dosis 4 administrada a los 12 meses de edad, Menveo fue administrado concomitantemente con las siguientes vacunas: conjugada neumocócica heptavalente, MMRV o MMR+V, y hepatitis A inactivada. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas concomitantemente con la excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

En un estudio clínico en niños ( $\geq 7$  meses de edad), Menveo se administra en forma concomitantemente con vacunas MMRV o MMR+V a los 12 meses de edad. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante.

No existen datos disponibles para niños entre 2 y 10 años de edad en relación con la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo.

En el grupo de adolescentes (11 a 18 años de edad), Menveo puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra el tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap), y con la vacuna cuadrivalente de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VHP). En este grupo de edad, Menveo ha sido evaluado en dos estudios de co-administración ya sea con Tdap sola o con Tdap y VPH. No existe evidencia de una mayor tasa de reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en cada estudio. Las respuestas de anticuerpos a Menveo y a los componentes de la vacuna de difteria, tétanos, pertussis o VPH no se vieron negativamente afectadas por la co-administración. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorrespuesta. Dado que al menos el 95% de los sujetos alcanzaron un hSBA  $\geq 1:8$  para el serogrupo W-135 post vacunación, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

En adultos, Menveo puede ser administrado concomitantemente con otras vacunas: vacunas monovalente y combinada contra la hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

La administración concomitante de Menveo con las vacunas contra hepatitis A y B, o con las vacunas contra la fiebre tifoidea (polisacárido Vi) y fiebre amarilla, o con las vacunas contra la encefalitis Japonesa y rabia fue evaluada en un estudio clínico en adultos. No hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de la hepatitis A y B, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), fiebre amarilla, encefalitis Japonesa y rabia después de completar las series de vacunación. Las respuestas de anticuerpos a Menveo no se afectaron negativamente por la coadministración. No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes siempre deben ser administradas en sitios de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

## **Dosificación y Grupo Etario:**

### **Posología:**

#### **Niños de 2 a 23 meses de edad:**

En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad, se deben administrar tres dosis de Menveo, cada una de 0.5 ml, con un intervalo de por lo menos 2 meses; la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de edad (12-16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad, Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única (0,5 ml), debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

**Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:  
Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).**

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

**No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.  
Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.**

### **Dosis de refuerzo:**

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada.

La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

**Vía de Administración: Intramuscular**

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

En cuanto al inserto y la información sucinta la Sala considera que se deben allegar por cuanto revisado el radicado no se encontraron anexos.

### 3.1.3.11. TERIPAX®

Expediente : 20084031  
Radicado : 2014137257/2015048303  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Humax Pharmaceutical  
Fabricante : Virchow Biotech Pvt. Ltd

Composición: Cada mL contiene teriparatida (hormona recombinante humana paratiroidea) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones:

Teripax® 250 µg/ml vial por 5 mL  
Teripax® 250 µg/ml pen por 3 mL

Indicaciones: Teripax® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Contraindicaciones: Teripax® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años.

Teripax® no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

Precauciones:

Urolitiasis:

La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática:

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal:

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven:

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada.

En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento:

Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas:

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo así:

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 ( $< 1/10.000$ ).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i> Anemia
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras:</i> Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuente:</i> Hipercolesterolemia <i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia <i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L
Trastornos siquiátricos <i>Frecuentes:</i> Depresión
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes:</i> Mareo; Cefalea, Ciática, síncope.
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vértigo
Trastornos cardiacos <i>Frecuentes:</i> Palpitaciones <i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia
Trastornos vasculares <i>Frecuentes:</i> Disnea <i>Poco frecuentes:</i> Enfisema
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico <i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades <i>Frecuentes:</i> Calambres musculares <i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis <i>Raras:</i> Fallo/Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en

<p>el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección</p> <p><i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/ facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)</p>
<p>Exploraciones complementarias</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina</p>
<p>*Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.</p>

#### Descripción de las reacciones adversas:

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia  $\geq 1\%$  comparado con placebo: vértigo, náusea, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

La teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

#### Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina.

Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitalica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitalicos.

La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

Posología:

La dosis recomendada de Teripax<sup>®</sup> es de 20 microgramos, administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Teripax<sup>®</sup> sea de 24 meses.

El ciclo de 24 meses de tratamiento con Teripax<sup>®</sup> no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con Teripax<sup>®</sup> los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo:

El uso de Teripax<sup>®</sup> está contraindicado.

Lactancia:

No se sabe si Teripax<sup>®</sup> se distribuye en la leche materna. No se recomienda el uso en mujeres que estén lactando.

Pediátrico:

No hay experiencia en niños con el uso de Teripax<sup>®</sup>. No puede usarse en pacientes pediátricos o adolescentes con epífisis abierta.

Ancianos:

No es necesario un ajuste en la dosis.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica -Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003663 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

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

### 3.1.3.12. FLUAD®

Expediente : 19947475  
Radicado : 2015048166  
Fecha : 2015/04/20  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Antígenos de superficie del virus de la influenza (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181)  
15 microgramos HA\*;  
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) (cepa análoga: A/Switzerland/9715293/2013, NIB-88) 15 microgramos HA\*;  
B/Phuket/3073/2013 (cepa análoga: B/Brisbane/9/2014 cepa natural)  
15 microgramos HA\*

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Presentaciones: Jeringas prellenadas

Indicaciones: Inmunización activa contra la influenza en el adulto mayor (65 años de edad y mayores), especialmente aquellas con un mayor riesgo de complicaciones

asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

El uso de Flud<sup>®</sup> debe basarse en las recomendaciones oficiales.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafiláctica a una vacuna antigripal anterior.

La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

**Precauciones y Advertencias:** Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso de una reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

Flud<sup>®</sup> no debe ser administrada por vía intravascular o subcutánea, bajo ninguna circunstancia.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, pueden producirse reacciones asociadas a la ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Durante la recuperación, esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento.

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

Una respuesta de protección puede no ser obtenida en todos los vacunados.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos:

Los efectos indeseables siguientes han sido observados durante los estudios clínicos con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo las que ocurrieron de forma aislada.

Trastornos del sistema nervioso:

*Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):* Cefalea\*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

*Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):* Sudoración\*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

*Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):* Mialgia (dolor muscular), artralgia (dolor en las articulaciones)\*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

*Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):* Fiebre, malestar general, escalofríos, fatiga.

Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, dolor en el lugar de la inyección, equimosis (moretones), induración (dureza).\*

\*La mayor parte de las reacciones son leves o moderadas, y se resuelven de forma espontánea en el plazo de 1 o 2 días.

Reacciones adversas reportadas post-comercialización:

Las reacciones adversas notificadas durante el seguimiento post-comercialización, además de las reacciones que también han sido observadas durante los ensayos clínicos, son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia (reducción en el número de plaquetas de la sangre; un número bajo de éstas puede resultar en exceso de hematomas o sangrado, algunos casos muy raros fueron severos con conteo plaquetario menos que  $5.000$  por  $\text{mm}^3$ ), linfadenopatía (hinchazón de los ganglios del cuello, la axila o la ingle)

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas, que raramente desencadenan en choque (emergencia médica con falla del sistema circulatorio para mantener el flujo de sangre adecuado a los diferentes órganos), angioedema (inflamación más aparente en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, los labios, la lengua, la garganta o cualquier otra parte del cuerpo).

#### Trastornos del sistema nervioso:

Neuralgia, (dolor en la trayectoria del nervio), parestesia (sensación anormal como de quemadura, cosquilleo, ardor, etc.), convulsiones (ataques).

Perturbaciones neurológicas como la encefalomielitis, neuritis, síndrome de Guillain Barré (desórdenes neurológicos que pueden resultar en rigidez del cuello, confusión, entumecimiento, dolor y debilidad de las extremidades, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de una parte o todo el cuerpo), síncope (desmayo) y presíncope (sensación de mareo).

#### Trastornos vasculares:

Vasculitis con afectación renal transitoria (inflamación de los vasos sanguíneos que puede resultar en rash de la piel y en casos muy raro en problemas temporales de riñón) y eritema exudativo multiforme (rash cutáneo severo).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones generalizadas de la piel incluyendo prurito (rasquiña), urticaria o erupción cutánea no específica.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Dolor en las extremidades, debilidad muscular.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Astenia, Enfermedad similar a la Influenza (ILI)

Reacción similar a la celulitis en la zona de inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento en la zona de inyección que se extiende a lo largo de más de 10 cm y dura más de una semana), hinchazón extendida de la extremidad, durante más de una semana, donde ha sido inyectada la vacuna.

#### Interacciones:

No hay datos disponibles acerca de la administración concomitante con otras vacunas.

Si es necesario utilizar Flud® al mismo tiempo que otra vacuna, la vacunación se debe realizar en diferentes extremidades del cuerpo. La administración simultánea podría intensificar las reacciones adversas.

En los sujetos vacunados con la vacuna antigripal trivalente inactivada y la vacuna antineumocócica se ha notificado una mayor frecuencia de algunas reacciones sistémicas esperadas en comparación con los sujetos vacunados únicamente con la vacuna antigripal trivalente inactivada.

Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.

Se han observado resultados falsos positivos, tras la vacunación anti influenza en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA. La técnica del Western Blot permite la identificación de los resultados falsos positivos del ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Una sola dosis de 0,5 ml debe ser administrada por inyección intramuscular a nivel del músculo deltoides.

Grupo etario: 65 años de edad y mayores

Vía de Administración: Intramuscular a nivel del músculo deltoides.

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

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto versión marzo 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de

la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto.

**Indicaciones:** Inmunización activa contra la influenza en el adulto mayor (65 años de edad y mayores), especialmente aquellas con un mayor riesgo de complicaciones asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

El uso de Fludad® debe basarse en las recomendaciones oficiales.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafiláctica a una vacuna antigripal anterior.

La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

**Precauciones y Advertencias:** Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso de una reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

Fludad® no debe ser administrada por vía intravascular o subcutánea, bajo ninguna circunstancia.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, pueden producirse reacciones asociadas a la ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Durante la recuperación, esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento.

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

Una respuesta de protección puede no ser obtenida en todos los vacunados.

**Reacciones adversas:**

**Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos:**

Los efectos indeseables siguientes han sido observados durante los estudios clínicos con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo las que ocurrieron de forma aislada.

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Cefalea\***

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Sudoración\***

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Mialgia (dolor muscular), artralgia (dolor en las articulaciones)\***

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Fiebre, malestar general, escalofríos, fatiga.**

**Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, dolor en el lugar de la inyección, equimosis (moretones), induración (dureza).\***

\*La mayor parte de las reacciones son leves o moderadas, y se resuelven de forma espontánea en el plazo de 1 o 2 días.

**Reacciones adversas reportadas post-comercialización:**

Las reacciones adversas notificadas durante el seguimiento post-comercialización, además de las reacciones que también han sido observadas durante los ensayos clínicos, son las siguientes:

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

**Trombocitopenia (reducción en el número de plaquetas de la sangre; un número bajo de éstas puede resultar en exceso de hematomas o sangrado, algunos casos muy raros fueron severos con conteo plaquetario menos que 5.000 por mm<sup>3</sup>), linfadenopatía (hinchazón de los ganglios del cuello, la axila o la ingle)**

**Trastornos del sistema inmunológico:**

**Reacciones alérgicas, que raramente desencadenan en choque (emergencia médica con falla del sistema circulatorio para mantener el flujo de sangre adecuado a los diferentes órganos), angioedema (inflamación más aparente en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, los labios, la lengua, la garganta o cualquier otra parte del cuerpo).**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Neuralgia, (dolor en la trayectoria del nervio), parestesia (sensación anormal como de quemadura, cosquilleo, ardor, etc.), convulsiones (ataques).  
Perturbaciones neurológicas como la encefalomiелitis, neuritis, síndrome de Guillain Barré (desórdenes neurológicos que pueden resultar en rigidez del cuello, confusión, entumecimiento, dolor y debilidad de las extremidades, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de una parte o todo el cuerpo), síncope (desmayo) y presíncope (sensación de mareo).**

**Trastornos vasculares:**

**Vasculitis con afectación renal transitoria (inflamación de los vasos sanguíneos que puede resultar en rash de la piel y en casos muy raro en problemas temporales de riñón) y eritema exudativo multiforme (rash cutáneo severo).**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Reacciones generalizadas de la piel incluyendo prurito (rasquiña), urticaria o erupción cutánea no específica.**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

**Dolor en las extremidades, debilidad muscular.**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**Astenia, Enfermedad similar a la Influenza (ILI)**

**Reacción similar a la celulitis en la zona de inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento en la zona de inyección que se extiende a lo largo de más de 10 cm y dura más de una semana), hinchazón extendida de la extremidad, durante más de una semana, donde ha sido inyectada la vacuna.**

**Interacciones:**

**No hay datos disponibles acerca de la administración concomitante con otras vacunas.**

**Si es necesario utilizar Flud<sup>®</sup> al mismo tiempo que otra vacuna, la vacunación se debe realizar en diferentes extremidades del cuerpo. La administración simultánea podría intensificar las reacciones adversas.**

**En los sujetos vacunados con la vacuna antigripal trivalente inactivada y la vacuna antineumocócica se ha notificado una mayor frecuencia de algunas reacciones sistémicas esperadas en comparación con los sujetos vacunados únicamente con la vacuna antigripal trivalente inactivada.**

**Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.**

**Se han observado resultados falsos positivos, tras la vacunación anti influenza en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA. La técnica del Western Blot permite la identificación de los resultados falsos positivos del ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna.**

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Una sola dosis de 0,5 ml debe ser administrada por inyección intramuscular a nivel del músculo deltoides.**

**Grupo etario: 65 años de edad y mayores**

**Vía de Administración: Intramuscular a nivel del músculo deltoides.**

### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión marzo 2015, para el producto de la referencia.

#### 3.1.3.13. ALPHANINE

Expediente : 20090660  
Radicado : 2015033433  
Fecha : 2015/03/19  
Interesado : Grifols Colombia S.A.  
Fabricante : Grifols Biologicals Inc.

Composición: Cada 10 mL contiene 500 U.I. y 1000 U.I. de factor IX

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable con disolvente.

Indicaciones: AlphaNine, está indicado para el control y prevención del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de Factor IX).

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

Precauciones y Advertencias:

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos incluyen además una serie de etapas en los procesamientos de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, pero pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados tales como

el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que padecen algún tipo de anemia (p.e. enfermedad de células falciformes o anemia hemofílica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente productos de factor IX derivados de plasma humano.

Esta altamente recomendado que cada vez que se le administre una dosis de AlphaNine se deja constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, AlphaNine puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En raras ocasiones, usted puede notar alguno de estos efectos adversos después de la administración de AlphaNine. Contacte inmediatamente con su doctor en caso de notar:

- Prurito, reacciones locales en el lugar de la inyección (p.e. sensación de quemazón y enrojecimiento transitorio).
- Reacciones alérgicas (p.e. opresión torácica/sensación general de malestar, mareo, náusea y ligera bajada de la presión arterial que puede hacer que usted se maree estando de pie).
- Fiebre.
- Latidos cardiacos más rápidos (taquicardia)

Ocasionalmente puede producirse un shock anafiláctico. Si usted nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección/perfusión, interrumpa la inyección/perfusión y contacte inmediatamente con su doctor:

- Opresión torácica/sensación general de malestar
- Mareo
- Hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo estando de pie)
- Náusea

No puede excluirse totalmente la posibilidad de reacciones alérgicas a los componentes del producto. En algunos casos estas reacciones han progresado hasta una anafilaxia grave, y se han producido aproximadamente al mismo tiempo que se desarrollaban inhibidores al factor IX. La formación de anticuerpos neutralizantes del factor IX

(inhibidores) es una compilación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia B. los resultados de los estudios indican que los usuarios de factor IX por primer vez son los más afectados. Usted deberá ser cuidadosamente monitorizado para observar si se desarrollan estos inhibidores.

Se ha informado de síndrome nefrótico después de intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX e historial de reacciones alérgicas.

Existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos, particularmente si usted presenta factores clínicos de riesgo conocidos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente, cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Actualmente no se conocen interacciones de AlphaNine con otros medicamentos.

AlphaNine no debe mezclarse con otros medicamentos que se administren por inyección.

#### Dosificación y grupo etario:

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

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto

**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 molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, sistema de producción, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) para este producto en específico.

### 3.1.3.14. OCTOFACTOR®

Expediente : 20079897  
Radicado : 2014088559/2015018282/15023198  
Fecha : 2015/02/18  
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Zao Generium

Composición: Cada vial de medicamento contiene BDD-rFVIII, moroctocog alfa 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones comerciales: Liofilizado para solución para inyección intravenosa de 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 2,000 UI en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensadas con aluminio y plástico con tapas de seguridad.

5 ml de disolvente (solución de cloruro sódico al 0,9% para inyección) en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensados con tapas de seguridad de aluminio-plástico

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor de coagulación VIII) a la edad de 18 años o más.

Nota: Octofactor no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado en la enfermedad de Willebrand

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las proteínas del hámster e intolerancia a cualquiera de los componentes del medicamento. En niños menores a 18 años (no hay datos disponibles).

Precauciones: Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica

**Advertencias:** La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas (IgG) dirigidos contra el factor VIII. Clínicamente, se puede expresar en forma de una respuesta insuficiente a la terapia. El título del inhibidor se mide en unidades Bethesda (UB) por 1 ml de plasma. Se lleva a cabo análisis de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea cuando es imposible lograr el esperado nivel de actividad del factor VIII de coagulación sanguínea o para detener una hemorragia calculando en forma adecuada perfusión de la dosis. Cuando la concentración de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea es alta (> 10 BU), la terapia con Octofactor puede parecer ineficaz. En este caso, puede ser necesario el aumento de la dosis del fármaco o terapia específica respectiva. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor durante los primeros 20 días después de la exposición al medicamento.

La inyección intravenosa de medicamentos proteicos, incluyendo Octofactor, puede estar acompañada del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. En caso de cualquier desarrollo de reacciones alérgicas o anafilácticas, la administración de Octofactor se debe detener de inmediato y se debe iniciar el tratamiento respectivo. El medicamento no se ha estudiado en pacientes de edad mayor. La dosis del medicamento en pacientes de 55+ años debe ajustarse individualmente.

**Reacciones adversas:** De acuerdo con los resultados de los ensayos pre-clínicos, incluidos los ensayos de toxicidad, Octofactor pertenece a la clase de fármacos de baja toxicidad. Irritación, potencial mutagénico y pirogénico no fueron revelados en Octofactor.

El uso de moroctocog alfa algunas veces puede causar algunos efectos de las siguientes categorías: muy frecuentes (con frecuencia de > 1/10), frecuentes (con frecuencia de > 1/100 a <1/10) y poco frecuentes (con frecuencia de > 1/1000 a <1/100). Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos secundarios se enumeran en orden descendente de su grado de severidad.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Neuropatía, mareos, somnolencia, disgeusia.

**Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Vómitos.

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Astenia, pirexia.

Poco frecuentes: Escalofríos / sensación de frío, inflamación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Producción de inhibidores del factor VIII en los pacientes no tratados previamente (PUPs).

Común: Producción de inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea en pacientes tratados previamente (PTPs).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Anorexia.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hemorragia o hematoma.

Poco frecuentes: Hipotensión, tromboflebitis, vasodilatación, enrojecimiento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Urticaria, prurito, exantema, hiperhidrosis.

Trastornos del sistema músculo-esqueléticos

Frecuentes: Artralgia

Poco frecuentes: Mialgia, debilidad muscular.

Hallazgos de laboratorio

Poco frecuentes: Aumento de la actividad de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatina fosfoquinasa, aumento de la concentración de bilirrubina.

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Frecuentes: Complicaciones del acceso vascular.

Durante el tratamiento con moroctocog alfa, también había reportado los siguientes efectos adversos: Parestesias, fatigabilidad, y reducción de la agudeza visual, acné, gastritis, gastroenteritis y dolores.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas (cuyas expresiones potenciales pueden ser los siguientes: edema angioneurótico, sensación de ardor y contracción en el sitio de inyección, escalofríos, hiperemia, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, ansiedad, taquicardia, sensación de compresión en la caja torácica, sensación de pinchazos, vómitos, sibilancias) se informaron con poca frecuencia en el curso del tratamiento con moroctocog alfa. En algunos casos, pueden progresar

Interacciones: La interacción con otros medicamentos no ha sido estudiada

Dosificación y grupo etario:

- Adultos mayores de 18 años:

El Octofactor se administra por medio de una infusión vía intravenosa en 5-10 minutos, después de la reconstitución del polvo liofilizado con solvente, para inyección.

El número de unidades del factor VIII administrado es expresado en Unidades Internacionales (IU). Una IU de actividad del factor de coagulación VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

La actividad del factor VIII en plasma se expresa ya sea en porcentaje (relativo a los valores normales en plasma humano) o en IU por unidad de volumen (IU/dL).

Los cálculos de la dosis de factor VIII requeridos, se basa en hallazgos empíricos que 1IU de factor VIII por 1kg de peso corporal incrementa la actividad del factor VIII en plasma un promedio de 2 IU/dL, que es aproximadamente 2% de la actividad normal.

La dosis única de Octofactor se calcula por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{IU Requerida} \times \text{Factor requerido} = \text{Número del factor VIII} \times \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Incremento en la actividad VIII} \times 0.5$$

(IU/kg por IU/dL)  
(% o IU/dL)

En donde el valor de 0.5 (IU/kg por IU/dL) corresponde al doble del incremento del grado de reactivación que es típicamente reportado después de la infusión de factor VIII.

Debido al grado de reactivación in vivo y la diferencia del periodo de vida media del medicamento, las diferencias individuales de los pacientes al tratamiento con el factor de coagulación sanguínea recombinante VIII B, son posibles.

Durante la terapia de remplazo con Octofactor, así como en una cirugía mayor, la actividad del factor de coagulación VIII en el plasma debe ser monitoreado por métodos de laboratorio. En caso de que se presenten evidencias de sangrado expresados en la siguiente tabla, los niveles de actividad del factor VIII en el plasma sanguíneo no deben descender por debajo de los niveles estipulados (en % de la actividad normal o en IU/dL) durante el periodo de tiempo respectivo

Tabla para calcular la dosis de Octofactor para diferentes tipos de sangrados y cirugías

Tipo de sangrado o cirugía	Actividad del factor VIII de coagulación sanguínea requerida (% o IU/dL)	Intervalo de infusión (horas)/ duración de la terapia (días)
<b>Sangrado</b>		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 12-24 horas durante por lo menos 1 día hasta que se logre la hemostasis
Hemartrosis más extensiva, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan
Hemorragias en donde peligre la vida	60-100	Repetir la infusión cada 8 horas hasta que se logre la hemostasis completa, después terapia de apoyo durante 14 días con intervalos de 24 horas
<b>Cirugías</b>		
Menores, incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir infusiones cada 24 horas por lo menos durante un día hasta que se logre la hemostasis
Mayores	80-100 (pre y post operatorio)	Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que la herida sane, después terapia de apoyo por lo menos durante otros 7 días para mantener la actividad del factor VIII con un nivel de actividad entre el 30 y el 60% (IU/dL)

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014011230 generado por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto versión junio 11 de 2014, para los productos de la referencia.

Mediante radicado 15023198 el interesado presenta alcance al radicado 2014088559 en el sentido de completar el punto 3 del auto de la referencia.

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

### 3.1.3.15. HERTRAZ™

Expediente : 20089978  
Radicado : 2015024360  
Fecha : 2015/03/02  
Interesado : Mylan Pharmaceuticals Private Limited  
Fabricante : Mylan Pharmaceuticals Private Limited by M/s. Biocon Limited

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab  
Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab  
Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales:  
150 mg (Vial Uso único)  
150 mg/Vial (Vial uso múltiple)  
440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama  
Cáncer metastásico de mama:

Hertraz™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:

Hertraz™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante Hertraz™, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores > 2 cm de diámetro.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:

Hertraz™ en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2 + y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
  - L-histidina
  - L-histidina Clorhidrato
  - Trehalosa dihidrato
  - Polisorbato 20
- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario

#### Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

#### Disfunción cardíaca:

##### Consideraciones generales:

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal incluyendo la historia clínica y el examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y / o MUGA escáner

(ventrioculografía isotópica) o resonancia magnética de formación de imágenes. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar el trastuzumab, pueden estar posiblemente en mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar trastuzumab. Si se utilizan las antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

La evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares después del examen basal de tamizaje. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un control más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay beneficio clínico de la terapia con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que sufren de disfunción cardíaca, no se ha estudiado de forma prospectiva. Si FEVI cae  $\geq 10$  puntos de la fracción de eyección (FE) desde la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto, superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y su respectivo seguimiento.

Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

#### Cáncer de mama metastásico:

El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

#### Cáncer de mama precoz:

Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI <55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotaes de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

#### Tratamiento adyuvante:

El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de terapia con antraciclinas hasta 2,37% en

comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante:

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina 360 mg/m<sup>2</sup>.

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como

la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

#### Eventos pulmonares:

Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

#### Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuente ( $\geq 1 / 10$ ),
- Común ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ),
- Poco Común ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ),
- Rara ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ),
- Muy rara ( $< 1 / 10.000$ ),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en la post-comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	+Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común
Septicemia	Poco Común	

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión Tumor maligno	No conocido
	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común
	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común
	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común

	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	<sup>1</sup> Disminuye la presión arterial	Muy Común
	<sup>1</sup> Aumento de la presión arterial	Muy Común
	<sup>1</sup> Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	<sup>1</sup> Palpitación	Muy Común
	<sup>1</sup> Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	<sup>+1</sup> Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardiopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradycardia	No conocida
Ritmo de galope presente	No conocida	
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	<sup>+1</sup> Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias	Muy Común
	+ <sup>1</sup> Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común
	Epistaxis	Muy Común
	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	+Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	+Fibrosis pulmonar	No conocida
	+Dificultad respiratoria	No conocida
	+Insuficiencia respiratoria	No conocida
	+Infiltración pulmonar	No conocida
	+Edema agudo de pulmón	No conocida
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	+Broncoespasmo	No conocida
	+Hipoxia	No conocida
	+Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
Ortopnea	No conocida	
Edema pulmonar	No conocida	
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común

	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común
Trastornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	<sup>1</sup> Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria Un	Poco común
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común

	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común
Edema	Común	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

\*Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

<sup>1</sup>Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles porcentajes específicos para estos.

\*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclinas y combinado con taxanos

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

### Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope por S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivótales de trastuzumab adyuvante se administra en combinación con quimioterapia, la incidencia de grado 3/4 disfunción cardíaca (específicamente sintomático Insuficiencia Cardíaca Congestiva) fue similar en los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que se administraron secuencialmente trastuzumab a un taxano (0.3-0.4%). La tasa fue más alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el brazo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de terapia con trastuzumab (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos FEVI consecutivo valorada  $\geq 50\%$  después del evento) fue evidente para el 70% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivótales metastásicos de trastuzumab por vía intravenosa, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1% - 4% para paclitaxel sólo. Para monoterapia, la tasa fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina / ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina / ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel,

en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones tipo alérgico e hipersensibilidad:

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que son tratados con trastuzumab experimentará algún tipo de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia. Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad:

Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares:

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.:

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales

#### Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos sobre la base de los resultados de un análisis farmacocinético de población (HO407g, O551g, HO649g, y HO648g).

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Efecto de Trastuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con positivo HER2 CSM sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos principales hidroxy paclitaxel 6- $\alpha$ , POH, y doxorubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg o / kg dosis de carga IV 4 mg seguidos por 6 mg / kg Q3W o 2 mg / kg Q1WIV, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición total del metabolito doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito, no está claro.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de trastuzumab (4mg / kg IV dosis de carga 4 mg y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg / m<sup>2</sup> IV) en las mujeres japonesas con positivo HER2 CSM, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. Estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (TOGA) lleva a cabo en pacientes hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina, no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg Q1W IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con HER2 CSM (JP16003 estudio) positivo, no hay evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de dos estudios de PK Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con HER2-positivo CSM indica que las concentraciones séricas mínimas trastuzumab individual y promedio varían dentro y entre los estudios, pero no hay un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Cáncer de mama metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal:

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa:

De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz:

Esquema de tres veces por semana y semanal

Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis:

De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae  $\geq 10$  puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas:

Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el

siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.

Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de re-carga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de 6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.

Poblaciones especiales:

Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron a afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

Vía de administración: Infusión intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión agosto de 2014

**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 molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, sistema de producción, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe certificar que el producto con el que se elaboraron los estudios es el mismo que se va a comercializar en Colombia.

**Allegar los estudios de inmunogenicidad, incluyendo la validación de las metodologías utilizadas**

**Por último, se solicita se allegue información de seguridad de los países en los que se está comercializando este producto y su historial pos comercialización.**

### **3.1.3.16. BOTOX® BTX-A® 200U**

Expediente : 20019432  
Radicado : 2015018520  
Fecha : 2015/02/19  
Interesado : Allergan de Colombia S.A.  
Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 200 UI de toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonias
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

**Traumatología/Ortopedia:**

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

**Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

**Contraindicaciones:** En individuos con una hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis o Síndrome Eaton Lambert, o en presencia de infección en los sitios propuestos para la inyección.

**Precauciones y Advertencias:**

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación, los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de Blefaroespasma, espasmo hemifacial o Distonía Cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Reacciones adversas:**

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

**Interacciones:**

El efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos

medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Dosificación y grupo etario:

Vía de administración: Intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión: B50200CDS17JUL2014

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

### 3.1.3.17. HUMALOG® MIX 50

Expediente : 19989587  
Radicado : 2014167053  
Fecha : 2014/12/16  
Fecha CR : 2015/05/25  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Eli Lilly and Company

Composición: Cada mL contiene Insulina Lispro (50 U de Insulina Lispro + 50 U de Insulina Lispro Protamina) 100 U.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones : Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Este medicamento debe ser usado por indicación médica.

Contraindicaciones: Episodios de hipoglucemia, pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación y concepto de las siguientes modificaciones:

1. Cambio en el proceso de purificación de la insulina Lispro como activo del producto de referencia
2. Cambio en el método analítico para la determinación de poli péptidos de E. cola en el activo
3. Cambio en el material de envase de los contenedores ámbar del activo de vidrio tipo III a vidrio tipo I

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

### 3.1.3.18. PUREGON® 300 UI/0,36 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929482  
Radicado : 2014140163  
Fecha : 2014/10/28  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Interesado : MSD Colombia S.A.S

Composición: Cada cartucho contiene 350 IU de folitropina beta FSH 400 UI (0,480 ML)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En la mujer: Puregon® está indicado para el tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro / transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de espermatozoides intra citoplasmática (ICSI). en el hombre: espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del útero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la inclusión de la especificación para la impureza (RRT 0,86) en el principio activo Folitropina Beta; toda vez que dentro del estudio realizado a la molécula se determinó que una de las mayores rutas de degradación corresponde a la oxidación. Que dentro del cromatograma obtenido a partir de los productos de oxidación, se pudo establecer que la impureza RRT 0,86 no es generada por el proceso oxidativo, sino que tiene otra naturaleza siendo un homodimero de la subunidad alfa de FSH el cual está unido por al menos un puente disulfuro.

Por otra parte dentro de la información allegada, el interesado indica que se realizaron los estudios de seguridad clínica para la evaluación de dicha impureza (estudios clínicos y toxicológicos) en al menos 23 lotes fabricados desde el año 1996 - 2007. Estos estudios son mencionados dentro de la documentación pero no fueron allegados sus resultados.

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

### 3.1.3.19. PUREGON® 600 UI/0.72 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929481  
Radicado : 2014140159  
Fecha : 2014/10/28  
Fecha CR : 2015/03/31  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : MSD Colombia S.A.S

Composición: Cada cartucho contiene folitropina beta 700 U.I./0,840 ML equivalente a 600 U.I./0,72 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de intracitoplasmática espermatozoides (ICSI). en el hombre: espermatogenesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotropico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (eopq). Tumores fibroides del utero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar sobre la inclusión de la especificación para la impureza (RRT 0,86) en el principio activo Folitropina Beta; toda vez que dentro del estudio realizado a la molécula se determinó que una de las mayores rutas de degradación corresponde a la oxidación. Que dentro del cromatograma obtenido a partir de los productos de oxidación, se pudo establecer que la impureza RRT 0,86 no es generada por el proceso oxidativo, sino que

tiene otra naturaleza siendo un homodimero de la subunidad alfa de FSH el cual está unido por al menos un puente bisulfuro.

Por otra parte dentro de la información allegada, el interesado indica que se realizaron estudios de seguridad clínica para la evaluación de dicha impureza (estudios clínicos y toxicológicos) en al menos 23 lotes fabricados desde el año 1996 - 2007. Estos estudios son mencionados dentro de la documentación pero no fueron allegados.

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

### 3.1.3.20. NAGLAZYME®

Expediente : 20015719  
Radicado : 2015028267/2015034948  
Fecha : 2015/03/09  
Fecha CR : 2015/04/24 y 2015/03/15  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Interesado : Biomarin Colombia Ltda

Composición: Cada vial con 5 mL de solución inyectable contiene 5 mg de galsulfasa (RHASB)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está Indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de n-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de maroteaux-lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. Compresión de la médula espinal/cervical (SCC) con mielopatía como resultado, es una

complicación seria y conocida de la MPS VI. En el desarrollo normal de la enfermedad, se espera que se presente SCC, incluso en pacientes en tratamiento con naglazyme. Ha habido reportes post-comercialización de pacientes en tratamiento con naglazyme, que han experimentado el desarrollo o agravamiento de SCC, requiriendo cirugía de descompresión. Se deben monitorear los signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades por debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) en pacientes con MPS VI y suministrar el cuidado clínico apropiado.

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 al Registro Sanitario del producto de la referencia:

1. Adición de Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG como sitio adicional para envasado y ejecución de pruebas de esterilidad
2. Adición de AndersonBrecon Incorporated con domicilio en 4545 Assembly Drive Rockford IL 61109, USA como sitio adicional para el etiquetado y acondicionamiento
3. Adición de un nuevo banco celular de trabajo

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

### 3.1.3.21. VAQTA® VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A

Expediente : 19990934  
Radicado : 2015028214  
Fecha : 2015/03/09  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada vial por 1 mL contiene virus de la hepatitis A purificado e inactivado (unidades antigenicas) 50 AgU

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Vacunación contra la infección causada por el virus de la hepatitis A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre el radicado de la referencia con respecto a la modificación:

1. Cambio en el proceso de manufactura del principio activo: implementación del proceso de inactivación en paralelo.
2. Cambio en los niveles de sistematización de banco de células.
3. Cambio en la especificación de liberación de producto terminado del contenido de antígeno.
4. Implementación de un método de inmunoabsorción ligado a enzimas de “96 platos”.
5. Actualización del test compendial de seguridad animal y test de seguridad en ratones adultos y lactantes en el análisis del principio activo.
6. Cambio en los controles en proceso de manufactura del principio activo.
7. Actualización de la información para prescribir e Inserto versión 04-2014, la cual tiene una actualización total de sus secciones.
8. Eliminación de la presentación comercial. Adultos: caja por un vial conteniendo 1,0ml de la vacuna más inserto (CUM 19990934-1), teniendo en cuenta que esta presentación implica una concentración adicional de la suspensión: 50U/mL, la cual no corresponde a la del producto.
9. Inclusión de la concentración en el nombre del producto, el cual debería ser VAQTA 25U vacuna contra la hepatitis A.

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir e Inserto versión 04-2014 y el inserto (CUM 19990934-1), para el producto de la referencia.

### 3.1.3.22. VAQTA® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)

Expediente : 20019145  
Radicado : 2015028217  
Fecha : 2015/03/09  
Fecha CR : 2015/04/10  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada dosis de 1 mL contiene 50 U de virus de hepatitis A purificado e inactivado (una unidad de antígeno es equivalente aproximadamente a 1mg de proteína de virus de hepatitis A)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra el virus de la hepatitis A de adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Se debe posponer la administración de la vacuna en personas que sufren enfermedad febril aguda o severa. La administración es únicamente por vía intramuscular y en la región deltoidea para que se absorba con mayor eficiencia.

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 radicado de la referencia con respecto a las siguientes modificaciones:

1. Cambio en el proceso de manufactura del principio activo: implementación del proceso de inactivación en paralelo.
2. Cambio en los niveles de sistematización de banco de células.
3. Cambio en la especificación de liberación de producto terminado del contenido de antígeno.
4. Implementación de un método de inmuno absorción ligado a enzimas de "96 platos".
5. Actualización del test compendial de seguridad animal y test de seguridad en ratones adultos y lactantes en el análisis del principio activo.
6. Cambio en los controles en proceso de manufactura del principio activo.
7. Actualización de la información para prescribir e Inserto versión 04-2014, la cual tiene una actualización total de sus secciones.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene**

requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir y el Inserto versión 04-2014, para el producto de la referencia.

### 3.1.3.23. TEGELINE® 5 g/100 mL, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSION

Expediente : 20056093  
Radicado : 2015025456  
Fecha : 2015/03/04  
Fecha CR : 2015/04/15  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Interesado : LFB Biomedicaments

Composición: Cada vial por 100 mL contiene inmunoglobulina humana normal 5 g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas. Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki trasplante alogenico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes ANTI-IGA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia:

1. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Bélgica
2. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Alemania, Austria y Estados Unidos
3. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen en Países Bajos

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

### 3.1.3.24. SANDOGLOBULINA 6 g

Expediente : 35971  
Radicado : 2015043931  
Fecha : 2015/04/10  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : CSL Behring A.G.

Composición: Cada vial contiene 6 g de proteínas plasmáticas humanas (de las cuales como mínimo el 96% de inmunoglobulinas G)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral a y b síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, púrpura trombocitopenica idiopática, terapia de remplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia, inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de médula ósea, sida pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barre. Aborto recurrente y sepsis neonatal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptualizar sobre el radicado de la referencia con respecto a la modificación:

1. Adición de fabricante alterno BBraun Melsungen AG Alemania.
2. Adición de material de envase para el solvente " Frasco vial de vidrio tipo II transparente"

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

### 3.1.3.25. CLAIRYG® 2.5 g / 50 mL, SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20054178  
Radicado : 2015016103  
Fecha : 2015/02/13  
Fecha CR : 2015/03/31  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : LFB Biomedicaments

Composición: Cada vial por 50 mL contiene 2.5 g de inmunoglobina humana normal para administración IV

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada severa síndrome de wiskott aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. - Immunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki. - transplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptúe sobre el radicado de la referencia en la cual solicita modificación sobre:

1. Sustitución de la prueba de pirógenos por Endotoxinas bacterianas.
2. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen en Bélgica
3. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen en Alemania, Austria y Estados Unidos
4. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen en Países Bajos

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

### 3.1.3.26. NEULASTIM® SOLUCION INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 19959519  
Radicado : 2015001838  
Fecha : 2015/01/13  
Fecha CR : 2015/04/27  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada jeringa prellenada con 0,6 mL contiene 6 mg de pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o A los excipientes.

El 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 concepto acerca de las siguientes modificaciones, solicitada por el interesado mediante escrito No. 2015001838 de 13/01/2015:

1. Adición de fabricante de Principio activo, actualización de información técnica y Aprobación de especificaciones de calidad para liberación y estabilidad de Principio Activo.
2. Adición de Fabricante de Producto Terminado, Aprobación de nuevo tamaño de lote de fabricación, aprobación de especificaciones para la liberación y estabilidad del producto terminado y ampliación de vida Útil del producto terminado.
3. Actualización de la información del proceso de fabricación de principio activo y del producto terminado.
4. Aprobación de nueva configuración de empaque.
5. Adición de presentaciones comerciales y Muestra Medica.
6. Aprobación de artes de envase, empaque y sello de seguridad.

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

### 3.1.3.27. NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU/0,5 mL

Expediente : 19906434  
Radicado : 2015001832  
Fecha : 2015/01/13  
Fecha CR : 2015/03/31  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.5 mL contiene 30 MU de filgrastim (millones de unidades) equivalente a 300 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en leucemias agudas, también en neutropenias inducidas por quimioterapia antineoplásica no mieloide. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

Contraindicaciones: Neoplasias mieloides, daño hepático y renal, embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

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 concepto del radicado de la referencia sobre la modificación solicitada:

1. Aclaración del Fabricante de Principio Activo, actualización de la información técnica y aprobación de especificaciones de calidad para liberación y estabilidad de Principio activo.

Amgen Manufacturing Limited Inc domicilio en Puerto Rico la primera parte. F Hoffmann La Roche S.A., con domicilio en Basilea Suiza la segunda parte

2. Adición de Fabricante de Producto terminado, aprobación de nuevo tamaño de lote de fabricación, aprobación de especificaciones para la liberación y estabilidad del producto terminado y ampliación de vida útil del producto terminado.

3. Actualización de la información del proceso de fabricación del principio activo y del producto terminado.

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

### 3.1.3.28. NEUPOGEN SOLUCIÓN INYECTABLE 300 µg/ 1 mL

Expediente : 46041

Radicado : 2015001834

Fecha : 2015/01/13

Fecha CR : 2015/04/24

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

Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada mL contiene 300 µg de filgrastim ADNr (factor metioil recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (R-METHUG-CSF) obtenido en *E.coli* K12)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en leucemias agudas, también en neutropenias inducidas por quimioterapia antineoplásicas no mieloide. En pacientes neutropénicos con sida recibiendo tratamiento anti hiv y en tratamiento de trasplante de médula ósea, movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica. Agranulosis congénita severa. Uso en pediatría.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Neoplasia mieloides, daño hepático y renal, embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

El 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 concepto acerca de las siguientes modificaciones, solicitada por el interesado mediante escrito No. 2015001834 de 13/01/2015:

1. Adición de fabricante de Principio activo, actualización de información técnica y Aprobación de especificaciones de calidad para liberación y estabilidad de Principio Activo.
2. Adición de Fabricante de Producto Terminado, Aprobación de nuevo tamaño de lote de fabricación, aprobación de especificaciones para la liberación y estabilidad del producto terminado y ampliación de vida útil del producto terminado.
3. Actualización de la información del proceso de fabricación de principio activo y del producto terminado.
4. Aprobación de acondicionador secundario local.
5. Adición de presentaciones comerciales y muestra médica.
6. Aprobación de artes de envase, empaque y sello de seguridad.

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

### 3.1.3.29. HEXAXIM®

Expediente : 20072153  
Radicado : 2014157315  
Fecha : 2014/11/28  
Fecha CR : 2015/03/31  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Toxoide difterico purificado 20 UI  
Toxoide tetanico purificado 40 UI  
Antigenos de bordetella pertusis: toxoide pertusico 25 µg  
Antigenos de bordetella pertusis: hemaglutinina filamentosa 25 µg  
Virus de poliomyelitis inactivado tipo 1 (MAHONEY) 40 U  
Virus de poliomyelitis inactivado tipo 2 (MEF-1) 8 U  
Virus de poliomyelitis inactivado tipo 3 (SAUKETT) 32 U  
Antigeno de superficie de hepatitis B 10 µg  
Polisacarido de haemophilus influenzae tipo B (conjugada a proteina tetanica (PRPT) 22 - 36 MCG) 12 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Hexaxim es una vacuna. Hexaxim ayuda a proteger contra la difteria, contra la tos ferina, contra la hepatitis b, contra la poliomyelitis y contra enfermedades graves provocadas por el haemophilus influenzae de tipo b. hexaxim se administra a niños desde las seis semanas de edad.

Contraindicaciones: No use hexaxim si su hijo/a: ha tenido una reaccion alergica (hipersensibilidad):

- A una vacuna antidifterica, antitetanica, contra la tos ferina (cualquier vacuna que proteja contra la tos ferina), contra la hepatitis B, antipoliomielitica o contra HIB.
- A cualquiera de los otros ingredientes indicados en la seccion composicion.
- Tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado, gripe, etc.) es posible que la vacunacion con hexaxim deba ser pospuesta hasta que su hijo/a se sienta mejor. Ha padecido encefalopatia (lesiones cerebrales) en los 7 dias siguientes a una dosis de una vacuna contra la tos ferina

(acelular o de célula entera). Sufre de una afección progresiva o enfermedad grave que afecte el cerebro (trastorno neurológico progresivo, encefalopatía progresiva) y el sistema nervioso o sufre de epilepsia no controlada.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre 1.0 Ampliación de la vida útil del producto terminado de 30 a 36 meses 2.0 Mejorar las etapas de purificación del Haemophilus Influenzae tipo B:

1.7 Purificación preliminar: Introducción de una precipitación fraccionada con etanol para mejorar la eliminación de endotoxinas bacterianas (es decir, lipopolisacáridos)

Etapas 1.8 Purificación final: sustitución del sistema de ultrafiltración para mejorar la seguridad de los operadores durante el proceso de elaboración y para mejorar la tecnología.

Etapas 1.9b, Precipitación con etanol: eliminación de la etapa de secado con acetona y éter para mejorar las condiciones de seguridad operativa. Del radicado de la referencia.

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

### 3.1.3.30. MENVEO®

Expediente : 20018959  
Radicado : 2014140269  
Fecha : 2014/10/28  
Fecha CR : 2015/04/27  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Novartis Vaccines And Diagnostics SRL

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL reconstituida contiene:

Oligosacárido meningocócico grupo A 10µg conjugado con proteína CRM 197 de Corynebacterium diphtheriae 16,7 a 33 µg

Oligosacárido meningocócico grupo C 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 7,1 a 12,5 µg  
Oligosacárido meningocócico grupo W-135 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 3,3 a 8,3 µg  
Oligosacárido meningocócico grupo Y 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 5,6 a 10 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 E y de la neisseria meningitidis. El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

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 acerca de la actualización de los métodos de manufactura de los principios activos polisacáridos MenY, MenW, MenC and Men A y del componente CRM197 en razón a la optimización y mejora de parámetros operacionales, solicitada por el interesado mediante escrito No. 2014140269 de 28/10/2014.

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

### 3.1.3.31. WILFACTIN® 100 UI/mL

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

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Wilfactin 500 UI/5mL

Wilfactin 2000UI/20mL

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

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

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

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

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

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

El medicamento contiene sodio.

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

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

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

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

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

Se han observado raros casos de hipertermia.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

Dosificación y grupo etario:

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

Dosis:

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

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

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C

del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

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

#### Primera inyección:

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

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

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

#### Inyecciones posteriores:

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

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

#### Profilaxis:

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

### 3.1.3.32. BOTOX® BTX-A® 200U

Expediente : 20019432  
Radicado : 2015018520  
Fecha : 2015/02/19  
Interesado : Allergan de Colombia S.A.  
Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 200 UI de toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía

- Estrabismo
  - Distonía focal
- Neurología:
- Parálisis cerebral
  - Tremor
  - Espasticidad
  - Distonías
  - Mioclonias
  - Espasmo hemifacial
  - Cefalea tensional
  - Tortícolis Espasmódica.

- Urología:
- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

- Otorrinolaringología:
- Temblor palatal esencial
  - Disfonía espasmódica.

- Dermatología:
- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
  - Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Contraindicaciones: En individuos con una hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis o Síndrome Eaton Lambert, o en presencia de infección en los sitios propuestos para la inyección.

Precauciones y Advertencias:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación, los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de Blefaroespasma, espasmo hemifacial o Distonía Cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Reacciones adversas:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

#### Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

#### Dosificación y grupo etario:

Vía de administración: Intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

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

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión: B50200CDS17JUL2014

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

### 3.1.3.33. CIMAHER

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

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

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

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

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial. Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad

bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. FAKTU

Expediente : 20091630  
Radicado : 2015044178  
Fecha : 2015/04/13  
Interesado : Takeda S.A.S  
Fabricante : Takeda Pharma Ltda

Composición: Cada supositorio contiene 27 mg de clorhidrato de cincocaina, 100 mg de policresuleno

Forma farmacéutica: Supositorio rectal

Indicaciones: Hemorroides internas y externas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Los supositorios Faktu® contienen lecitina de soya. Si es alérgico a la soya o al maní, no use los supositorios Faktu®.

Precauciones y advertencias: Reacciones Anafilácticas incluyendo edema angioneurotico y shock anafiláctico. Faktu® es de uso exclusivamente tópico ano-rectal. Si los síntomas persisten durante más de siete días, se debe buscar orientación médica. Las posibles fluctuaciones en el color del producto no da lugar a molestias, ya que no altera su eficacia.

Reacciones adversas: Malestar local semejante a quemadura u ardor, dermatitis de contacto, eritema, prurito y pápulas

Interacciones: Faktu® es de uso exclusivamente tópico. Durante el tratamiento debe evitarse el empleo de otros medicamentos en la misma ubicación, ya que la posibilidad de interacción medicamentosa no puede ser excluida.

Dosificación y Grupo Etario:

Inserte un supositorio dentro del recto 2 a 3 veces al día (en la mañana y en la noche y, si es necesario, durante el día) después de la defecación hasta que los síntomas mejoren.

Continuar el tratamiento con un supositorio diario, preferiblemente a la hora de acostarse, hasta la desaparición completa de los síntomas o lesiones inflamatorias, o de acuerdo con el consejo médico.

Vía de administración: Ano-Rectal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión octubre de 2008

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

el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el principio activo cincocaina se encuentra ventajosamente sustituido de acuerdo con la Norma Farmacológica 22.2.0.0.N10 y la información presentada no es suficiente para modificar dicha Norma.

Adicionalmente, el interesado no allega información clínica con las concentraciones solicitadas.

### 3.1.4.2. ACEMUK BIOTIC DÚO

Expediente : 20092255  
Radicado : 2015051084  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F

Composición: Cada comprimido recubierto contiene amoxicilina (como trihidrato) 875 mg, n-acetilcisteína 300 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Acemuk Biotic Dúo está indicado en el tratamiento de las infecciones del aparato respiratorio ocasionadas por cepas sensibles (solamente beta-lactamasa negativas) de los gérmenes que se mencionan a continuación: *Streptococcus* spp. (Sólo cepas alfa y beta hemolíticas), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. o *Haemophilus influenzae*, especialmente cuando existan secreciones bronquiales viscosas y/o purulentas

Contraindicaciones: Acemuk Biotic Dúo está contraindicado en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas, a la Acetilcisteína o a cualquier otro componente del medicamento. Infecciones por herpes virus; mononucleosis infecciosa, pacientes tratados con allopurinol (aumentan las posibilidades de reacciones alérgicas cutáneas). Úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:

Es conveniente interrogar, en todos los casos, acerca de antecedentes de reacciones alérgicas a los derivados penicilínicos. Ante antecedentes de alergia típica a estos

productos, la contraindicación es formal. La aparición de cualquier manifestación alérgica durante el tratamiento impone la interrupción del mismo.

Las reacciones de hipersensibilidad severas (anafilaxia) y a veces fatales han sido excepcionalmente observadas en los pacientes tratados con esta clase de penicilinas. Aunque estos accidentes sean más frecuentes con la administración parenteral, ellos pueden, muy excepcionalmente, sobrevenir después de la ingestión oral de los productos.

La alergia cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas se presenta en un 5 a 10% de los casos. Esto conduce a proscribir las penicilinas cuando el paciente sea reconocidamente alérgico a las cefalosporinas.

Se han informado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los fármacos antibacterianos, incluyendo la Amoxicilina, cuya severidad ha sido de leve a peligrosa para la vida. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsiguiente a la administración de fármacos antibacterianos. Se recomienda no administrar concomitantemente con antitusivos.

Tener presente la posibilidad de alergia cruzada con las cefalosporinas. En el tratamiento de la enfermedad de Lyme pueden sobrevenir reacciones de Jarisch-Herxheimer.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de superinfección por otras bacterias u hongos resistentes a la Amoxicilina.

Como la Acetilcisteína administrada por vía oral puede producir vómitos, se recomienda administrar con precaución a pacientes con riesgo de hemorragia gastrointestinal (úlceras pépticas latentes o várices esofágicas).

Se recomienda administrar con precaución a pacientes con asma bronquial. Embarazo: La Amoxicilina atraviesa la barrera placentaria. Existen antecedentes limitados de exposición a la Acetilcisteína sin efectos indeseables sobre el embarazo, el feto o el recién nacido. Acemuk Biotic Dúo sólo debería emplearse en el embarazo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: La Amoxicilina pasa a la leche materna. Se desconoce si la Acetilcisteína se elimina en la leche humana. Acemuk Biotic Dúo no debe administrarse a mujeres que se encuentren amamantando.

Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad: Erupción eritematosa maculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson, trastornos respiratorios, muy excepcionalmente shock anafiláctico, necrosis tóxica epidérmica.

Del aparato digestivo: Náuseas, vómitos, diarrea, candidiasis. Más raramente, elevación moderada y transitoria de las transaminasas. Se han comunicado casos aislados de enterocolitis pseudomembranosa.

Hematológicas y linfáticas: Durante el tratamiento con penicilinas se ha informado anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis, generalmente reversibles y consideradas como un fenómeno de hipersensibilidad.

Psiconeurológicas: Raramente, hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambios en la conducta.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

Amoxicilina: La administración simultánea de allopurinol está desaconsejada por aumentar el riesgo de reacciones cutáneas. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina y puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas y persistentes. Se ha demostrado in vitro que el cloranfenicol, la eritromicina, las sulfamidas y las tetraciclinas pueden interferir los efectos bactericidas de las penicilinas, pero no se ha documentado la importancia clínica de esta interacción.

Acetilcisteína: Puede aumentar el efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario de la nitroglicerina.

No usar concomitantemente con antitusivos, pues puede producirse un aumento de la retención de las secreciones bronquiales.

Interacciones con las pruebas de laboratorio:

En concentraciones muy altas la Amoxicilina tiene tendencia a disminuir los resultados de las mediciones de la glucemia, interferir en las determinaciones de las proteínas totales del suero por reacción cromática y provocar una reacción cromática falsamente positiva en las determinaciones de glucosuria por el método colorimétrico semicuantitativo

Dosificación y Grupo Etario:

Acemuk Biotic Dúo Comprimidos 875/300 mg: Niños mayores de 12 años y adultos: 1 comprimido cada 12 horas.

Las dosis pueden calcularse a razón de 35 a 100 miligramos/kilogramo/día de Amoxicilina.

En infecciones graves, estas dosis pueden ser aumentadas según criterio facultativo. No deben emplearse dosis inferiores a las indicadas por el médico.

El tratamiento debe continuarse como mínimo 48 a 72 horas después de la desaparición de los síntomas o de obtener la erradicación de los gérmenes. En todas las infecciones causadas por estreptococos beta hemolíticos se recomienda un tratamiento durante por lo menos 10 días con el objeto de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática o glomerulonefritis.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con la asociación propuesta por cuanto lo allegado es insuficiente para demostrar la racionalidad de la misma y para demostrar la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta, teniendo en cuenta que los medicamentos pueden ser utilizados de manera independiente según el diagnóstico y las condiciones clínicas de los pacientes.

### 3.1.4.3. CLORTEN

Expediente : 20092257  
Radicado : 2015051099  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S.  
Fabricante : Laboratorio Lafrancol S.A.S.

Composición:

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Cada tableta contiene candesartan 8 mg y clortalidona 12.5 mg.  
Cada tableta contiene candesartan 16 mg y clortalidona 12.5 mg  
Cada tableta contiene candesartan 16 mg de y 25 mg de clortalidona  
Cada tableta contiene candesartan 32 mg y clortalidona 12.5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Antihipertensivo. Indicado en el tratamiento de la Hipertensión arterial primaria en pacientes que no responden a monoterapia y para la terapia combinada en pacientes que la requieran.

Contraindicaciones: Pacientes con anuria. Embarazo. Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de fármaco. Antecedentes de hipersensibilidad a otros fármacos derivados de sulfonamidas. No coadministrar con aliskiren en pacientes con diabetes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

En pacientes con activación del eje renina-angiotensina-aldosterona como aquellos con hiponatremia o hipovolemia se puede desarrollar hipotensión excesiva. Se deben corregir estas alteraciones antes de administrar el producto. Pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal pueden desarrollar insuficiencia renal. Es recomendable discontinuar el medicamento si hay deterioro progresivo de la función renal. Asociadas a la clortalidona: Puede presentarse hipopotasemia. Es deseable la evaluación periódica de los niveles de potasio especialmente en los pacientes de edad avanzada, en pacientes bajo tratamiento con digitálicos y en pacientes con dietas bajas en potasio o que sufran de trastornos gastrointestinales. La hipopotasemia puede predisponer a arritmias en pacientes que reciben digital.

Tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o antecedentes de hipersensibilidad a la clortalidona. Debe ser usado con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, debido a que alteraciones leves del balance hidroelectrolítico pueden desencadenar coma hepático. Puede presentarse intolerancia a glucosa y por lo tanto se debe tener precaución si se administra clortalidona a pacientes con predisposición o diabetes mellitus. Puede desarrollarse hiperuricemia. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en pacientes con historia de alergia o asma bronquial. La posibilidad de exacerbación o

activación de lupus eritematoso sistémico ha sido reportada con diuréticos tiazídicos, sin embargo no han sido reportados con clortalidona.

#### Precauciones:

**Candesartan: Fetotoxicidad:** El candesartan es categoría D en cuanto a efectos teratogénicos. El uso de fármacos que actúen sobre el sistema RAA durante el segundo y tercer trimestre de embarazo reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y mortalidad neonatal. Oligohidramnios, hipoplasia pulmonar fetal, y deformaciones esqueléticas se han asociado a la administración de ARA II. Algunos efectos adversos neonatales también contemplan hipoplasia esquelética, anuria, hipotensión, falla renal, y muerte. Cuando se detecte embarazo hay que suspender el candesartan y la clortalidona tan pronto como sea posible. Dichos eventos adversos se han asociado con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. En casos inusuales en que no existieran terapias alternativas al uso de los fármacos que actúen sobre el eje RAA, se debe valorar riesgo/beneficio para el feto y discutirlo con la madre. Para ello se valorará con ultrasonido serial el líquido amniótico. Si se observa oligohidramnios hay que discontinuar el candesartan y la clortalidona. Valorar de cerca a los pacientes que han estado expuestos durante el embarazo a esta asociación en torno a hipotensión, oliguria, e hipercalemia.

La asociación puede causar hipotensión sintomática que es más frecuente en pacientes que presentan hipovolemia o hionatremia como resultado del uso prolongado de diuréticos, dieta restringida en sal, diálisis, diarrea y vómito. Los pacientes con hipotensión pueden requerir reducción temporal de la dosis. La volemia y la natremia deben ser corregidas antes de iniciar la terapia. En pacientes con falla cardíaca, el candesartan y la clortalidona pueden causar hipotensión excesiva, la cual puede originar oliguria, azotemia, y raramente falla renal y muerte.

**Función renal:** Es deseable monitorear periódicamente la función renal en pacientes tratados con la asociación de ARA II y diuréticos tiazídicos. Considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que desarrollen una disminución significativa de su función renal.

**Anormalidades de potasio:** los fármacos que inhiben el sistema RAA pueden inducir hipercalemia. La clortalidona puede causar hipocalemia y hionatremia. La hipomagnesemia puede resultar en hipocalemia que es difícil de tratar a pesar de la reposición de potasio. En trabajos clínicos la incidencia de hipercalemia en pacientes hipertensos tratados con candesartan es en promedio del 2.5% vs 2.1% con placebo.

Clortalidona: Como con cualquier otro diurético, puede desarrollarse hipocalcemia, especialmente con diuresis intensa cuando está presente cirrosis severa o uso concomitante de corticosteroides o ACTH. La terapia concomitante con digitálicos puede exagerar la hipocalcemia y los efectos sobre la actividad miocárdica.

Con los diuréticos tiazídicos es esperable una disminución en la excreción del calcio. Cambios patológicos en la glándula paratiroides con hipercalcemia e hipofosfatemia se han observado en algunos pocos pacientes que reciben diuréticos tiazídicos. No se han observado complicaciones relacionadas a hiperparatiroidismo como litiasis renal, resorción ósea y ulcera péptica

Reacciones adversas:

Candesartán:

Ya se han mencionado fetotoxicidad, hipovolemia, hiponatremia, deterioro de la función renal, e hipercalcemia. Otros: Digestivos: Alteraciones de la función hepática y hepatitis. Hematológicos: neutropenia, leucopenia, y agranulocitosis. Inmunológicos: Angioedema. Metabólicos y nutricionales: hipercalcemia, hiponatremia. Respiratorios: tos. Piel y anexos: prurito, rash, urticaria. Raros casos de rabiomiolisis se han reportado en pacientes que reciben ARA II.

Clortalidona: hiponatremia, hipocalcemia, intolerancia a la glucosa. Hipotensión postural. rash, dolor de cabeza, mareos, molestias gastrointestinales, y elevaciones de ácido úrico y colesterol

Interacciones:

El candesartan no es significativamente metabolizado por el citocromo P-450 y a concentraciones terapéuticas no tiene efectos sobre las enzimas del P-450, no se deben esperar interacciones con fármacos que inhiban o sean metabolizados por esta vía. En pacientes de edad avanzada con volemia deprimida (incluida aquella por terapia diurética) o con compromiso de la función renal, la coadministración de un AINE, incluido los inhibidores selectivos COX-2, y un ARA II, incluido el candesartan, puede resultar en deterioro de la función renal, con posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Es por lo tanto deseable el monitoreo periódico de la función renal en pacientes que reciben candesartan y un AINE. El efecto antihipertensivo de los ARA II, puede ser atenuado por la administración concomitante de los AINEs incluidos los COX-2 selectivos.

La depuración renal del litio está reducida en los pacientes que reciben simultáneamente diuréticos incrementando el riesgo de toxicidad. Es deseable hacer monitoreo de los niveles séricos de litio.

Bloqueo dual del SRAA: El bloqueo dual del SRAA con IECA, BRAs o Antagonistas de renina como el aliskiren, está asociado con incremento en el riesgo de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal, incluyendo falla renal aguda. No se debe considerar la asociación de candesartan con otro fármaco que actué sobre el eje RAA, especialmente en pacientes diabéticos. Evitar el uso de un ARA II con aliskiren y un diurético en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml / min).

La clortalidona puede potenciar la acción de otros antihipertensivos. Medicamentos como la digital pueden influir sobre los electrolitos séricos. Signos de alarma son: boca seca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, y disturbios gastrointestinales como náusea y vómito. Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos se pueden incrementar, disminuir, o no modificar. Se pueden requerir dosis más altas de antidiabéticos orales. La clortalidona puede incrementar la respuesta a la tubocurarina

Dosificación y Grupo Etario:

Iniciar con dosis de una tableta diaria (cada 24 horas) de 8 mg/12.5 mg una vez al día. Después de 2 a 4 semanas y de acuerdo a la repuesta tensional, incrementar a 16 mg/12.5 mg. Se puede llegar a una dosis máxima de 32 mg/12.5 mg.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio farmacocinético in vivo de la asociación propuesta versus los productos por separado de referencia que tengan estudios propios de seguridad y eficacia.

#### 3.1.4.4. SKINPRED PLUS

Expediente : 20092273  
Radicado : 2015051219

Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Euroetika Ltda.  
Fabricante : Arbofarma S.A.S.

Composición: Cada 100 g contienen prednicarbato 0.250 g, clotrimazol 1 g, neomicina sulfato 0.833 g

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Lesiones dermatológicas en las que existe un componente infeccioso mixto por gérmenes sensibles a la neomicina y al clotrimazol, con un proceso inflamatorio concomitante. Antiinflamatorio, antibacteriano, antimicótico

Contraindicaciones: No deberá aplicarse sobre los ojos y en pacientes con hipersensibilidad al prednicarbato o a alguno de los excipientes. Pacientes con reacciones en la piel que resultaren de vacunaciones, manifestaciones cutáneas de tuberculosis, sífilis, infecciones virales (por ejemplo varicela) rosácea y dermatitis perioral no deberán usar corticoesteroides tópicos, debido a que existe el riesgo de deterioro del cuadro clínico.

Embarazo y lactancia.

La aplicación sobre superficies extensas de la piel (mayores al 30% de la superficie corporal) está contraindicada durante los primeros tres meses del embarazo debido a que los efectos sistémicos de los glucocorticoides no pueden ser excluidos. No obstante, si existieren razones clínicamente justificadas puede ser aplicado en áreas pequeñas de la piel

Precauciones y advertencias:

Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia. Solo debe utilizarse cuando la indicación ha sido bien establecida, por períodos cortos y no en superficies amplias.

El uso no debe ser continuado por más de siete (7) días sin supervisión médica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacción alérgica a la neomicina

Reacciones adversas:

En población general, la incidencia de reacciones alérgicas de hipersensibilidad al sulfato de neomicina es baja. Sin embargo, en la práctica dermatológica, existe una mayor incidencia de hipersensibilidad a la neomicina en ciertos grupos de pacientes seleccionados, especialmente en aquellos con eccema por estasis venosa y ulceración.

Después de su aplicación tópica, se podría manifestar hipersensibilidad alérgica al sulfato de neomicina, como enrojecimiento y descamación de la piel afectada, como una exacerbación eczematosa de la lesión o falla de curación de la lesión.

Las reacciones de hipersensibilidad alérgica posteriores a la aplicación tópica de sulfato de polimixina B y bacitracina zinc son eventos raros, pero se han reportado.

Se han reportado reacciones anafilácticas posteriores a la administración tópica de bacitracina zinc, pero éstas son raras

El riesgo de sufrir eventos adversos locales o sistémicos por la administración de corticoesteroides tópicos está determinado por varios factores que afectan la absorción percutánea, particularmente la potencia del corticoesteroide, la duración del tratamiento, el área de aplicación, el vehículo, cantidad de fármaco usado, uso oclusivo y la integridad de la piel.

Interacciones:

Después de la absorción sistémica significativa, tanto el sulfato de neomicina como el sulfato de polimixina B son capaces de intensificar y prolongar los efectos depresores respiratorios de los agentes bloqueadores neuromusculares.

Sin embargo, es improbable que la actividad bloqueadora neuromuscular del sulfato de neomicina y del sulfato de polimixina B represente un riesgo durante el uso.

Con el prednicarbato la incidencia de efectos adversos aumenta cuando se aplica en áreas extensas, durante tratamientos prolongados o se emplean vendajes oclusivos.

– Locales: Pueden aparecer efectos locales como dermatosis, quemazon cutanea, prurito y sequedad de piel en la zona de aplicación. La utilización de corticoides durante períodos prolongados de tiempo pueden dar lugar a empeoramiento del acné, rosacea, hirsutismo, telangiectasia, aparición de estrias (en algunos casos irreversibles), atrofia cutanea con adelgazamiento, foliculitis, hiperpigmentacion cutanea, vitiligo (ligera y transitoria), hirsutismo, dermatitis por contacto y retraso en la cicatrización de heridas.

En raras ocasiones, se piensa que el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su retirada) puede haber provocado la forma pustular de la enfermedad.

– Sistémicos: Al igual que con otros corticosteroides, el uso prolongado de grandes cantidades o el tratamiento de áreas extensas puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente como para haber riesgo de hipercorticismos. Este efecto es más probable que se produzca en niños y lactantes, y si se usan vendajes oclusivos. En lactantes, el pañal puede actuar como un vendaje oclusivo.

No deberá aplicarse de forma simultánea con ningún medicamento tópico ni producto cosmético tópico ya que podría ocasionar efectos adversos sobre la zona de piel donde se apliquen ambos productos.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar sobre la piel afectada dos veces al día  
Niños mayores de 1 año: no aplicar por más de 3 semanas

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

**Composición:** Cada 100 g contienen prednicarbato 0.250 g, clotrimazol 1 g, neomicina sulfato 0.833 g

**Forma farmacéutica:** Gel

**Indicaciones:** Lesiones dermatológicas en las que existe un componente infeccioso mixto por gérmenes sensibles a la neomicina y al clotrimazol, con un proceso inflamatorio concomitante.

**Contraindicaciones:** No deberá aplicarse sobre los ojos y en pacientes con hipersensibilidad al prednicarbato o a alguno de los excipientes. Pacientes con reacciones en la piel que resultaren de vacunaciones, manifestaciones cutáneas de tuberculosis, sífilis, infecciones virales (por ejemplo varicela) rosácea y dermatitis perioral no deberán usar corticoesteroides tópicos, debido a que existe el riesgo de deterioro del cuadro clínico.

**Embarazo y lactancia.**

La aplicación sobre superficies extensas de la piel (mayores al 30% de la superficie corporal) está contraindicada durante los primeros tres meses del embarazo debido a que los efectos sistémicos de los glucocorticoides no pueden

ser excluidos. No obstante, si existieren razones clínicamente justificadas puede ser aplicado en áreas pequeñas de la piel

#### Precauciones y advertencias:

Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia. Solo debe utilizarse cuando la indicación ha sido bien establecida, por períodos cortos y no en superficies amplias.

El uso no debe ser continuado por más de siete (7) días sin supervisión médica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacción alérgica a la neomicina

#### Reacciones adversas:

En población general, la incidencia de reacciones alérgicas de hipersensibilidad al sulfato de neomicina es baja. Sin embargo, en la práctica dermatológica, existe una mayor incidencia de hipersensibilidad a la neomicina en ciertos grupos de pacientes seleccionados, especialmente en aquellos con eccema por estasis venosa y ulceración.

Después de su aplicación tópica, se podría manifestar hipersensibilidad alérgica al sulfato de neomicina, como enrojecimiento y descamación de la piel afectada, como una exacerbación eccematosa de la lesión o falla de curación de la lesión.

Las reacciones de hipersensibilidad alérgica posteriores a la aplicación tópica de sulfato de polimixina B y bacitracina zinc son eventos raros, pero se han reportado.

Se han reportado reacciones anafilácticas posteriores a la administración tópica de bacitracina zinc, pero éstas son raras

El riesgo de sufrir eventos adversos locales o sistémicos por la administración de corticoesteroides tópicos está determinado por varios factores que afectan la absorción percutánea, particularmente la potencia del corticoesteroide, la duración del tratamiento, el área de aplicación, el vehículo, cantidad de fármaco usado, uso oclusivo y la integridad de la piel.

#### Interacciones:

Después de la absorción sistémica significativa, tanto el sulfato de neomicina como el sulfato de polimixina B son capaces de intensificar y prolongar los efectos depresores respiratorios de los agentes bloqueadores neuromusculares. Sin embargo, es improbable que la actividad bloqueadora neuromuscular del sulfato de neomicina y del sulfato de polimixina B represente un riesgo durante el uso.

Con el prednicartrato la incidencia de efectos adversos aumenta cuando se aplica en áreas extensas, durante tratamientos prolongados o se emplean vendajes oclusivos.

– **Locales:** Pueden aparecer efectos locales como dermatosis, quemazón cutánea, prurito y sequedad de piel en la zona de aplicación. La utilización de corticoides durante períodos prolongados de tiempo pueden dar lugar a empeoramiento del acné, rosacea, hirsutismo, telangiectasia, aparición de estrias (en algunos casos irreversibles), atrofia cutánea con adelgazamiento, foliculitis, hiperpigmentación cutánea, vitiligo (ligera y transitoria), hirsutismo, dermatitis por contacto y retraso en la cicatrización de heridas.

En raras ocasiones, se piensa que el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su retirada) puede haber provocado la forma pustular de la enfermedad.

– **Sistémicos:** Al igual que con otros corticosteroides, el uso prolongado de grandes cantidades o el tratamiento de áreas extensas puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente como para haber riesgo de hipercorticismos. Este efecto es más probable que se produzca en niños y lactantes, y si se usan vendajes oclusivos. En lactantes, el pañal puede actuar como un vendaje oclusivo.

No deberá aplicarse de forma simultánea con ningún medicamento tópico ni producto cosmético tópico ya que podría ocasionar efectos adversos sobre la zona de piel donde se apliquen ambos productos.

**Dosificación y Grupo Etario:** Aplicar sobre la piel afectada dos veces al día

**Niños mayores de 1 año:** no aplicar por más de 3 semanas

**Vía de administración:** Tópica

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

**Norma Farmacológica:** 13.1.3.0.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.

### 3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. ILIMIT

Expediente : 20091370  
Radicado : 2015041458  
Fecha : 2015/04/07  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda  
Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición: Cada 100 mL de solución contiene 100,0 mg de aripiprazol

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Ilimit está indicado en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos en el Trastorno Bipolar I (en adultos y niños de 10 años en adelante), como monoterapia o coadyuvante con litio o valproato. En el mantenimiento como monoterapia o terapia adyuvante al tratamiento con Litio o Valproato en el Trastorno Bipolar I. Ilimit se indica como terapia adyuvante en pacientes que reciben antidepresivos en el tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor. Ilimit también está indicado en el tratamiento de la agitación psicomotriz e irritabilidad en el Trastorno Autista en niños mayores de 6 años y adolescentes hasta los 17 años.

Contraindicaciones:

Aripiprazol está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

Ancianos:

Aripiprazol no debe ser administrado en personas ancianas con psicosis asociada a demencia. Esto es debido a que el grupo de medicamentos antipsicóticos, pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento en personas ancianas con demencia asociado a psicosis.

## Precauciones y Advertencias:

### Ancianos:

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de 3 veces, del riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce su mecanismo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos y/o otros pacientes, por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. No se establece una relación causal entre el tratamiento con aripiprazol y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

### Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como en edad pediátrica, pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas y/o aparición de ideas suicidas, sobre todo al inicio del tratamiento. Cuando se hagan cambios en las dosis o si abandona abruptamente el tratamiento, por lo que los familiares y cuidadores deberán prestar atención y vigilar la posible aparición de los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, pensar en provocarse daño y cambios inusuales de la conducta y humor.

### Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, aumento de creatininfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Se debe interrumpir el tratamiento y proporcionar el tratamiento médico apropiado.

El manejo de estos pacientes debe incluir: interrupción inmediata de la droga antipsicótica y de toda otra droga que no sea esencial, control médico, tratamiento sintomático intensivo y de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. Si algún paciente requiere tratamiento

antipsicótico luego de haber padecido este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de reintroducción del tratamiento y efectuarla bajo control médico porque se han informado recurrencias.

#### Hiperglucemia:

Se aconseja una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

#### Patología cardiovascular:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

El tratamiento con aripiprazol puede asociarse con hipotensión ortostática, posiblemente por su efecto antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos. ILIMIT debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo).

Se ha observado que la incidencia de la prolongación del intervalo QT es comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

#### Convulsiones:

No se han reportado diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con aripiprazol o con placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### Alteraciones hematológicas:

Debido a que se han reportado casos de agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, los factores de riesgo incluyen antecedentes de baja de glóbulos blancos, leucopenia o neutropenia, es recomendable el control hematológico y de ser necesaria la interrupción del tratamiento.

#### Disquinesia tardía:

En los pacientes en tratamiento con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible, de movimientos disquinéticos e involuntarios. Este síndrome es más común en los ancianos y especialmente en mujeres. Se cree que el riesgo de desarrollar este síndrome y la posibilidad de que se convierta en irreversible está ligado a la duración del tratamiento y a la cantidad acumulada de droga administrada al paciente. Sin embargo, aunque más raramente, también puede aparecer después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para este síndrome aunque puede remitir parcial o completamente con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden disminuir los síntomas y enmascarar el problema subyacente.

Por tal motivo, aripiprazol debe prescribirse de manera de disminuir el riesgo de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo. Una vez decidido el tratamiento crónico éste debe realizarse con la dosis menor y durante el menor tiempo posible que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos de disquinesia tardía se debe considerar la discontinuación del tratamiento con llimit. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la continuación del tratamiento a pesar de la presencia de este síndrome.

#### Embarazo:

En los estudios en animales el Aripiprazol produjo toxicidad, incluyendo posibles efectos teratogénicos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aripiprazol sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el efecto del Aripiprazol sobre el trabajo de parto.

#### Lactancia:

Se desconoce si el Aripiprazol se elimina en la leche humana. Si los beneficios del fármaco justifican su administración a la madre, el médico deberá decidir la interrupción de la lactancia.

#### Uso geriátrico:

No se han observado diferencias cinéticas que justifiquen cambios en la dosis de los pacientes ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes ancianos con psicosis y enfermedad de Alzheimer pueden presentar un perfil de tolerancia diferente al de los sujetos jóvenes con esquizofrenia y requieren mayor control.

#### Retirada:

Tras la suspensión brusca del tratamiento con antipsicóticos, incluida Quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como náuseas, vómitos e insomnio. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, aripiprazol puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

#### Reacciones adversas:

La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se define siguiendo la siguiente

Clasificación: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

#### Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: agitación, insomnio, ansiedad

Poco frecuentes: depresión

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea

#### Trastornos oculares:

Frecuentes: visión borrosa

#### Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Interacciones:

Por su acción antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub> adrenérgicos, el Aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertas drogas antihipertensivas.

Aripiprazol debe utilizarse con precaución la administración concomitante con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

El metabolismo del Aripiprazol se efectúa por acción de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

Los fármacos que inducen el CYP3A4 (por ej: carbamazepina, rifampicina, efavirenz, nevirapina, rifanbutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, hypericum perforatum, etc) pueden aumentar la depuración del Aripiprazol y disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Los inhibidores del CYP3A4 (por ej: ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa-ritonavir, indinavir, etc-) y el CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina o paroxetina) pueden inhibir la eliminación de Aripiprazol y aumentar su concentración plasmática.

Ketoconazol, itraconazol: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con ketoconazol, la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol) debe efectuarse una reducción similar de la dosis. No se dispone información sobre interacciones con inhibidores débiles: eritromicina, jugo de pomelo. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Quinidina, fluoxetina, paroxetina: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con quinidina la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina) debe efectuarse una

reducción similar de la dosis. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP2D6, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

**Carbamazepina:** Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con carbamazepina u otro inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe duplicarse (a 20 ó 30 mg/día). Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la evaluación clínica. Cuando se interrumpe la administración del inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe disminuirse a 10 ó 15 mg/día.

**Síndrome serotoninérgico:** se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol.

El Aripiprazol no presenta interacciones clínicamente importantes con la famotidina, el valproato, el litio, el dextrometorfano, el omeprazol y la warfarina.

#### Alimentos y bebidas:

La solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con algún alimento antes de su administración.

Se desaconseja la ingesta de alcohol en combinación con aripiprazol dado que puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central, como la sedación.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Forma de administración:

l limit solución se administra por vía oral.

l limit solución oral puede diluirse en un vaso de agua o jugos y puede administrarse con o sin alimentos. Junto con la solución oral de l limit se incluye una jeringa dosificadora graduada.

l limit solución oral debe usarse como tratamiento alternativo a l limit comprimidos en pacientes, ancianos, con dificultad para tragar l limit comprimidos y en niños.

##### Posología:

##### Adultos:

La dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día (es decir, 10 ó 15 ml de solución/día) con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

llimit puede estar indicado en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día (es decir, 10 a 30 ml de solución/día). No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

#### Población pediátrica:

El tratamiento debería ser iniciado llimit en la presentación líquida (llimit solución oral 1mg/ml) a una dosis baja, con 2 mL (2mg) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg.

La dosis recomendada de mantenimiento para llimit es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.

ILIMIT es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

#### Poblaciones especiales:

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente.

**Pacientes de edad avanzada:** la eficacia de llimit en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

**Sexo:** no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

**Fumadores:** no es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de llimit.

#### Ajuste de la dosis debido a interacciones:

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto

con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada (ver sección de interacciones).

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional para la indicación de “agitación psicomotriz e irritabilidad en el Trastorno Autista en niños mayores de 6 años y adolescentes hasta los 17 años y como terapia adyuvante en pacientes que reciben antidepresivos en el tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor”, por cuanto lo allegado es insuficiente para determinar un adecuado balance riesgo beneficio.

### 3.1.5.2. ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN 100 mg

Expediente : 20082552  
Radicado : 2014119595/2015041558  
Fecha : 2015/04/07  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S  
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada sachet contiene 100 mg de raltegravir

Forma farmacéutica: Gránulos para suspensión oral

Indicaciones: Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones: Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este fármaco.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad:

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas en el hígado debe ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

##### Interacciones Farmacológicas:

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a las reducidas concentraciones plasmáticas de raltegravir.

##### Síndrome de Reconstitución Inmune:

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en la configuración de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

En adultos:

Eventos adversos con exposición a tratamientos:

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-año en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg B.I.D. y de 322 pacientes-año en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos clínicos y en el laboratorio fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Experiencias adversas pediátricas:

2 a 18 Años de edad:

Isentress® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con

otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anomalías relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a 2 de edad:

Isentress® ha sido también estudiado en 26 pacientes infantes de 4 semanas de edad y menores de 2 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 pacientes infantes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó una reacción adversa seria Grado 3- rash alérgico relacionada con el medicamento lo que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Interacciones:

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se

espera que Isentress® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTI, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

La coadministración de Isentress® con fármacos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Isentress®. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis.

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La administración simultánea de Isentress® con fármacos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes

que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Isentress® está disponible como una formulación de tableta de 400mg, como una formulación de tableta masticable en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg; y como gránulos para suspensión oral (sachet de uso único de 100 mg).

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables ó los gránulos para suspensión por la tableta de 400 mg. La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos. Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

#### Pacientes Pediátricos:

- De 12 años y mayores de 12 años: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.
- De 6 a menores de 12 años (2 Opciones de dosificación):
  - Una tableta de 400 mg administrada por vía oral dos veces al día (Si pesa al menos 25 kg)
  - Tabletas masticables: Según el peso corporal para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.
- De 2 a menos de 6 años:
  - Tabletas masticables: Según el peso, para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.
- De 4 semanas de edad a menos de 2 años:
  - Gránulos para suspensión: basado en el peso, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 2.
  - Cada sachet de uso único contiene 100 mg de raltegravir el cual se suspende en 5mL de agua para obtener una concentración final de 20 mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la

mezcla. Para más detalles acerca de la preparación y administración de la suspensión.

Los pacientes pueden recibir la administración de la formulación de los gránulos para suspensión más allá del segundo cumpleaños hasta que ellos tengan un peso de 20 Kg. Niños de 2 años y mayores pueden ser intercambiados a las tabletas masticables; referirse a la Tabla 1 para ver la dosis adecuada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015002489, generado por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.5.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir versión 082014
- Inserto versión 082014
- Instructivo de uso versión 082014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.5.2., 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 sachet contiene 100 mg de raltegravir

**Forma farmacéutica:** Gránulos para suspensión oral

**Indicaciones:** Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

**Contraindicaciones:** Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este fármaco.

**Precauciones y Advertencias:**

### Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad:

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas en el hígado debe ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

### Interacciones Farmacológicas:

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a las reducidas concentraciones plasmáticas de raltegravir.

### Síndrome de Reconstitución Inmune:

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en la configuración de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo

informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Reacciones adversas:

##### En adultos:

##### Eventos adversos con exposición a tratamientos:

La evaluación de la seguridad de **Isentress<sup>®</sup>** en pacientes con exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de **Isentress<sup>®</sup>** de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-año en el grupo que recibió **Isentress<sup>®</sup>** de 400 mg B.I.D. y de 322 pacientes-año en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió **Isentress<sup>®</sup>** 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos clínicos y en el laboratorio fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron **Isentress<sup>®</sup>** + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

##### Experiencias adversas pediátricas:

##### 2 a 18 Años de edad:

**Isentress<sup>®</sup>** ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en

combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anomalías relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a 2 de edad:

Isentress® ha sido también estudiado en 26 pacientes infantes de 4 semanas de edad y menores de 2 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 pacientes infantes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó una reacción adversa seria Grado 3- rash alérgico relacionada con el medicamento lo que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Interacciones:

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que Isentress® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTI, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

La coadministración de Isentress® con fármacos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Isentress®. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis.

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La administración simultánea de Isentress® con fármacos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

### Dosificación y Grupo Etario:

Isentress® está disponible como una formulación de tableta de 400mg, como una formulación de tableta masticable en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg; y como gránulos para suspensión oral (sachet de uso único de 100 mg).

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables ó los gránulos para suspensión por la tableta de 400 mg. La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

**Adultos:** Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

**Pacientes Pediátricos:**

- De 12 años y mayores de 12 años: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.
- De 6 a menores de 12 años (2 Opciones de dosificación):
  - Una tableta de 400 mg administrada por vía oral dos veces al día (Si pesa al menos 25 kg)
  - Tabletas masticables: Según el peso corporal para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.
- De 2 a menos de 6 años:
  - Tabletas masticables: Según el peso, para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.

- De 4 semanas de edad a menos de 2 años:
  - Gránulos para suspensión: basado en el peso, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 2.
  - Cada sachet de uso único contiene 100 mg de raltegravir el cual se suspende en 5mL de agua para obtener una concentración final de 20 mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla. Para más detalles acerca de la preparación y administración de la suspensión.

Los pacientes pueden recibir la administración de la formulación de los gránulos para suspensión más allá del segundo cumpleaños hasta que ellos tengan un peso de 20 Kg. Niños de 2 años y mayores pueden ser intercambiados a las tabletas masticables; referirse a la Tabla 1 para ver la dosis adecuada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 082014, el Inserto versión 082014 y el Instructivo de uso versión 082014, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.5.3. GLUCOQUICK®

Expediente : 20083827  
Radicado : 2014134675/2015038646  
Fecha : 2015/03/30  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003479, generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.5.3., en el sentido de

aclarar la dosificación para el producto de la referencia teniendo en cuenta la concentración de la tableta.

Respecto a la dosificación del producto, nos permitimos aclarar que el principio activo es Dextrosa Monohidrato 4399.9 mg equivalente a Dextrosa 4 g:

Peso molecular dextrosa: 180.1559 g/mol

Peso molecular dextrosa monohidrato: 198.17 g/mol

$$\text{Dextrosa} \rightarrow 4.399 \text{ g Dextrosa monohidrato} \times \frac{180.1559 \text{ g/mol dextrosa}}{198.17 \text{ g/mol dextrosa monohidrato}} = 4 \text{ g Dextrosa}$$

De acuerdo a lo anterior, se sugiere una tableta de 4 g para niños menores de 15 Kg de peso, dos a tres tabletas de 4 g para niños entre 15 y 30 kg de peso y cuatro tabletas de 4 g para niños con mas de 30 Kg de peso; para adultos, la dosis sería entre 4 a 5 tabletas de 4 g o según criterio médico.

**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. 27 de 2014, numeral 3.1.5.3., en el sentido de especificar que la dosificación para el producto de la referencia es:

**Dosificación:** Una tableta de 4 g para niños menores de 15 Kg de peso, dos a tres tabletas de 4 g para niños entre 15 y 30 kg de peso y cuatro tabletas de 4 g para niños con mas de 30 Kg de peso.

**Para adultos:** Entre 4 a 5 tabletas de 4 g o según criterio médico.

**3.1.5.4. BOTEMIB 1 mg  
BOTEMIB 2,5 mg**

Expediente : 20091371  
Radicado : 2015041481  
Fecha : 2015/04/07  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda  
Fabricante : Laboratorio Kemex S.A.

### Composición:

Botemib 1 mg: Cada vial con liofilizado contiene bortezomib 1,0 mg

Botemib 2,5 mg: Cada frasco-ampolla (vial) con liofilizado contiene bortezomib 2,5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal. Bortezomib no debe ser usado en niños y adolescentes, a raíz de la experiencia limitada actualmente disponible.

Precauciones y advertencias: hable con su médico antes de usar bortezomib si tiene alguna de las condiciones a continuación: valores bajos de glóbulos rojos o blancos. Problemas de sangrado y/o números bajos de plaquetas en su sangre. Diarrea, estreñimiento, náusea o vómito. Desmayo, mareo o aturdimiento en el pasado. Problemas de riñón. Deterioro hepático moderado a severo (es decir, problemas de hígado). Adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en algún momento en el pasado. Problemas con el corazón o con la presión sanguínea. Falta de aliento o tos. Usted tendrá que hacer pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con bortezomib, para verificar periódicamente sus conteos de células sanguíneas.

### Precauciones y Advertencias:

Bortezomib no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por tanto, el fármaco no debe administrarse a pacientes pediátricos en tanto no se disponga de nuevos datos. No se dispone de datos clínicos sobre su uso en mujeres embarazadas. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de bortezomib.

Los hombres y las mujeres, con capacidad de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la terapia con bortezomib. Si se decide usar bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, necesitará ser informada de los posibles riesgos para el feto. No se sabe si se excreta en la leche humana. Se desaconseja la lactancia materna durante su uso.

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los ancianos. Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas; en consecuencia, se aconseja precaución durante la administración del bortezomib a tales pacientes. En ausencia de datos, bortezomib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Toxicidad gastrointestinal:

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

#### Toxicidad hematológica:

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). La toxicidad hematológica más frecuente es una trombocitopenia transitoria. En estudios Fase II, las plaquetas fueron más bajas en el onceavo día de cada ciclo de tratamiento con bortezomib. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa incluyendo la extensión del estudio en Fase II. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial  $< 75.000/\mu\text{l}$ , el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento  $\leq 25.000/\mu\text{l}$  durante el estudio, incluyendo 14%  $< 10.000/\mu\text{l}$ ; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial  $> 75.000/\mu\text{l}$ , sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de  $\leq 25 \times 10^9/\text{l}$  durante el estudio. Los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es  $< 25.000/\mu\text{l}$  o en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona cuando el recuento de plaquetas es  $\leq 30.000/\mu\text{l}$  y reiniciarlo de nuevo a una dosis más baja cuando se resuelva dicha situación. Se debe evaluar cuidadosamente el potencial beneficio del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Por lo tanto, se deberían realizar con frecuencia hemogramas completos, incluyendo el recuento de plaquetas, desde el principio hasta el final del tratamiento con bortezomib.

#### Neuropatía periférica:

El tratamiento con bortezomib se asocia con frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada la modificación de las pautas de dosificación de bortezomib. En estudios Fase III con un único fármaco en mieloma múltiple la neuropatía se ha tratado con medidas de soporte y otros tratamientos y se notificó una mejora en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  Grado 2. La resolución se produjo en el 71% de los pacientes con neuropatía periférica grado 3 ó 4 o la neuropatía periférica que conduce a la interrupción de tratamiento en estudios Fase II.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

#### Convulsiones:

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

#### Hipotensión:

El tratamiento con bortezomib se puede asociar a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de los efectos adversos fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con bortezomib, no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron

tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o este podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

#### Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR):

Se han notificado casos de SLPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SLPR es una enfermedad neurológica rara y reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente IRM (Imágenes por Resonancia Magnética). Los pacientes que desarrollen SLPR, han de interrumpir el tratamiento con bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bortezomib en pacientes que, previamente, han desarrollado SLPR.

#### Insuficiencia cardíaca:

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. En un ensayo Fase III comparativo y aleatorizado con un único fármaco, la incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo bortezomib fue similar a la del grupo dexametasona. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

#### Trastornos pulmonares:

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una

radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con bortezomib, para determinar si son necesarias medidas diagnósticas adicionales y para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

#### Insuficiencia renal:

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

#### Insuficiencia hepática:

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. En pacientes que reciben bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib.

#### Síndrome de lisis tumoral:

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

#### Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos:

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con bortezomib.

#### Reacciones adversas:

En estudios de fase II, doscientos cincuenta y seis pacientes recibieron bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple en monoterapia o en combinación con dexametasona. El 97% de los pacientes (n = 248) experimentó una reacción adversa (RAM) a bortezomib. Se notificaron RAM que obligaron a interrumpir el tratamiento en el 17% (n = 44) de los pacientes. Los motivos de la interrupción del tratamiento se distribuyeron de manera uniforme entre los tipos más frecuentes de toxicidad y fueron neuropatía periférica (4%), trombocitopenia (4%), diarrea (2%) y fatiga (2%). En los estudios en fase II sobre mieloma múltiple (n = 256), los pacientes con aclaramientos de creatinina calculados = 50 ml/min (n = 52) presentaron una incidencia mayor de acontecimientos adversos graves (60% frente al 51 y 41% en los grupos de 51-80 ml/min y > 80 ml/min, respectivamente), con mayor frecuencia de efectos cardíacos graves, aunque ninguno especialmente llamativo. La incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) fue mayor en pacientes con alteraciones renales antes del tratamiento. En este análisis, el acontecimiento adverso (AA) registrado con mayor frecuencia en el grupo con cifras de aclaramiento de creatinina más bajas fue la neutropenia, pero cuando se incluyeron la creatinina sérica y el recuento absoluto de neutrófilos en el análisis no se observó relación alguna. Los pacientes de 51-65 años presentaron una incidencia similar de AA, AAG y suspensiones del tratamiento. Los menores de 50 años, un subgrupo de tamaño inferior, presentaron menos AAG y suspensiones, particularmente en lo que concierne a las clases de órganos y sistemas (COS) metabólico y vascular. El número de pacientes con alteración de las enzimas hepáticas (= 1,5 x límite superior normal [LSN] para Aspartato aminotransferasa [AST] y Alanina aminotransferasa [ALT]) fue demasiado pequeño para poder extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad en pacientes con función hepática anormal

#### Interacciones:

No se han hecho estudios formales de interacciones farmacológicas con bortezomib. Los estudios in vitro indican que es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7 %) de CYP2D6 a su metabolismo, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemias e hiperglucemias en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

#### Dosificación y grupo etario:

Bortezomib ha sido autorizado por la FDA y la EMEA para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

La FDA también aprobó en diciembre de 2006 bortezomib para pacientes con linfoma a células en manto que al menos hayan recibido un tratamiento previo.

Botemib 1 mg se utiliza por vía parenteral intravenosa (IV).

Para la aplicación (IV) se requiere agregar al vial de Botemib 1 mL de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) para obtener una concentración final de 1 miligramo/mililitro, administrar en bolo durante 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables.

Agítese hasta la completa disolución del polvo. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas de preparación.

Tratamiento del Linfoma de células del manto, en pacientes que al menos han recibido una terapia previa.

La dosis usual inicial de Botemib recomendada es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis administrada como una inyección intravenosa, dos veces por semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas.

Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

Tratamiento de Mieloma múltiple:

a) Los pacientes no tratados previamente

Antes de iniciar el tratamiento con Botemib en combinación con melfalán y prednisona, el recuento de plaquetas debe ser  $> 70 \times 10^9/L$ ; el recuento absoluto de neutrófilos debería ser de  $1 \times 10^9 / L$  o más, y no debería haber toxicidad hematológica que remita a grado 1 o línea de base.

La pauta de dosis recomendada de Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes no tratados previamente, es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV o SC dos veces por semana durante 6 semanas (los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32), seguidos de un período de descanso de 10 días (del 33 a 42) para los ciclos de 1 a 4; seguido de una vez por semana durante 6 semanas (los días 1, 8, 22, y 29) luego de un período de descanso de 13 días (los días 30 a 42) para los ciclos de 5 a 9.

Administrar en combinación con melfalán oral de 9 mg/m<sup>2</sup> y prednisona oral 60 mg/m<sup>2</sup> para los ciclos del 1 al 9, los días 1, 2, 3, 4. El régimen es de un total de nueve ciclos de tratamiento de 6 semanas.

b) Los pacientes en recaída

La dosis recomendada de Botemib en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante es de 1,3 mg/m<sup>2</sup> por dosis, administrada en forma de bolo inyección intravenosa dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido por un período de descanso de 10 días (días 12 a 21). Si se requiere un tratamiento prolongado por más de 8 ciclos, Botemib 1,3 mg/m<sup>2</sup> puede administrarse en la pauta de dosis recomendada o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguido por un período de descanso de 13 días (días 23 a 35).

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia:

El tratamiento con Botemib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o de toxicidad hematológica de grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Botemib con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup> deben reducirse a 1,0 mg/m<sup>2</sup>; si se inicio con 1,0 mg/m<sup>2</sup> debe reducirse a 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Botemib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

En los pacientes que presenten dolor neuropático o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptará la posología recomendada en la Tabla1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente, sólo podrán ser tratados con Botemib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Botemib 2,5 se utiliza por vía parenteral intravenosa (IV) o subcutánea (SC).

Para la aplicación (IV) se requiere agregar al vial de Botemib 2,5 mL de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) para obtener una concentración final de 1 miligramo/mililitro, administrar en bolo durante 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables.

Para la aplicación SC de Botemib 2,5 se requiere agregar al vial 1 mL de solución salina normal (0,9%) para obtener una concentración final de 2,5 miligramo/mililitro.

Agítese hasta la completa disolución del polvo. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas de preparación.

Para la administración subcutánea, se aconseja inyectar la solución reconstituida en los muslos (derecho o izquierdo) o el abdomen (a derecha o izquierda). Los sitios de inyección deben rotarse para inyecciones sucesivas. Las siguientes inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm de un sitio anterior y nunca en zonas en el que el tejido esté blando, amoratado, eritematoso, o endurecidos.

Si se producen reacciones locales en el sitio de inyección tras la administración subcutánea, se pueden administrar una solución menos concentrada de Botemib (1 mg / ml en lugar de una dosis de 2,5 mg / ml).

Vía de administración: Solución inyectable IV y SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar clínicamente la necesidad de la concentración solicitada de 2.5 mg, teniendo en cuenta las concentraciones aprobadas en Normas.

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. TINILATO

Expediente : 20091255  
Radicado : 2015039505  
Fecha : 2015/03/31  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Capsula Blanda de Gelatina contiene:

- Ibuprofeno.....400 mg.
- Cafeína.....130 mg.

Forma farmacéutica: Capsula blanda de gelatina

Indicaciones: Analgésico .Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Broncoespasmos, como ocurre con todos los antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse en pacientes con afecciones cardiovasculares, angina de pecho con historia de arritmias, úlcera péptica, sangrado gastroin-testinal reciente, insuficiencia renal y tratamiento de hipertensión; no administrar a menores de 12 años, ni en el último trimestre de Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo. Antecedentes de padecimientos gastrointestinales o de enfermedad acidopéptica o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca.

Enfermedad renal (depuración de creatinina sérica mayor que 8 mg/dl, o depuración de creatinina menor de 15 ml/min).

Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Hipersensibilidad a antiinflamatorios o antirreumáticos.

Ibuprofeno puede provocar broncoespasmo e inducir crisis de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Factores de riesgo son: asma bronquial, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esto también aplica a pacientes con reacciones -alérgicas (erupción cutánea, prurito, urticaria) a otras sustancias.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: Ibuprofeno+Cafeína, como el resto de los productos que contienen cafeína, pertenece a la categoría C de acuerdo a la clasificación de medicamentos para su uso en el embarazo de la FDA. Esto es, que no se dispone de estudios en humanos, y que

los estudios en animales muestran o carecen de evidencia de riesgo. Se deberá tener en cuenta que los efectos de inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo no han sido establecidos.

Por lo tanto, la administración de Ibuprofeno+Cafeína durante los primeros 6 meses de embarazo queda bajo la responsabilidad del médico después de la cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Ibuprofeno + Cafeína está contraindicado en el último trimestre del embarazo. Debido a su mecanismo de acción, ibuprofeno al igual que otros AINEs produce inhibición del trabajo de parto, cierre prematuro del conducto arterial, incremento de la tendencia hemorrágica para la madre y el niño e incremento en la retención de líquidos por la madre.

Lactancia: El ibuprofeno pasa en pequeñas cantidades a la leche materna, pero sin embargo, a dosis terapéuticas el riesgo de afectar al lactante es poco probable. De igual manera, la cafeína y sus metabolitos se excretan por la leche materna en cantidades mínimas (la concentración en leche materna equivale a 1% de la dosis ingerida). En caso de indicar un tratamiento a largo plazo a dosis más altas y a criterio del médico, se recomienda considerar la interrupción de lactancia.

La seguridad de este producto durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida por lo que no se recomienda su uso en estos casos, únicamente cuando los beneficios superen claramente los riesgos potenciales.

Reacciones adversas:

En general: Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo erupción cutánea, prurito incluso facial, angioedema, disnea, asma, taquicardia, hipotensión y estado de choque.

En casos raros se pueden observar síntomas de meningitis aséptica como rigidez de nuca, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación en particular en pacientes con antecedentes de trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo).

Sistema nervioso central: Cefalea, vértigo, tinnitus, insomnio, somnolencia, agitación, irritabilidad. En casos aislados se puede presentar depresión y/o reacciones psicóticas.

Sistema digestivo: Desórdenes gastrointestinales, por ejemplo dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náusea, vómito y enfermedad acidopéptica. Esto en casos

excepcionales puede causar anemia. El uso indiscriminado puede causar daño hepático.

**Sistema hematopoyético y linfático:** En casos raros se pueden observar anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis.

**Piel y anexos:** Reacciones severas de la piel como eritema multiforme; alopecia.

**Órganos de los sentidos:** Visión borrosa, ambliopía y escotomas.

**Sistema renal/genitourinario:** Puede aumentar las concentraciones de urea sérica, puede causar edema, insuficiencia, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar y poliuria.

**Toxicidad aguda:** Ibuprofeno tiene un amplio margen de seguridad, ya que no se han observado síntomas graves de intoxicación en humanos aun con dosis superiores a 40 g.

La cafeína en dosis altas (> 600 mg al día) puede producir efectos a nivel cardiovascular como taquicardia, ansiedad, ataques de pánico e insomnio. Debe instaurarse tratamiento sintomático por sobredosis de cafeína.

**Toxicidad crónica:** La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno se ha manifestado en varias especies de animales principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. La acción ulcerogénica se desarrolló con una dosis de 300 mg/kg y 180 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente y con una dosis baja de 8 mg/kg en perros.

**Interacciones:**

**Litio:** La administración simultánea de ibuprofeno+cafeína y productos que contienen litio pueden incrementar la concentración sérica de litio.

**AINes:** La administración simultánea de ibuprofeno+cafeína y otros AINes puede incrementar el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal.

**Anticoagulantes (cumarina, heparina):** La administración simultánea de ibuprofeno+cafeína y anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado debido a la inhibición de la función plaquetaria y daño a la mucosa gastroduodenal.

**Ciclosporina:** Puede aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina.

**Metotrexate:** La coadministración de ibuprofeno+cafeína con metotrexate puede elevar las concentraciones de éste e incrementar la toxicidad de esta sustancia.

**Diuréticos y antihipertensivos, por ejemplo inhibidores de ECA:** Puede disminuir el efecto antihipertensivo.

**Diuréticos ahorradores de potasio:** La administración conjunta de ibuprofeno+cafeína con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hipercaliemia.

**Glucocorticoide sistémico y alcohol:** Puede aumentar el riesgo de daño a la mucosa gastrointestinal y prolongación del sangrado debido a sus efectos  $\rightarrow$ aditivos.

**Ácido acetilsalicílico:** El ibuprofeno interfiere con el efecto de la inhibición de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico si se toma antes o hasta dos horas después de éste último.

**Cafeína:** Ibuprofeno+Cafeína puede interactuar con medicamentos que se eliminan vía el citocromo P-450 como norfloxacin o ciprofloxacina.  
La cafeína reduce la excreción de la teofilina e incrementa la potencial dependencia de las sustancias del tipo de la efedrina.

Los anticonceptivos orales, cimetidina y disulfiram producen disminución en el metabolismo de cafeína; los barbitúricos y el tabaco la aceleran.

El uso simultáneo de los inhibidores de girasa como los ácidos quinolcarboxílicos pueden retrasar la eliminación de la cafeína y sus metabolitos como paraxantina. La administración concomitante de cafeína con simpaticomiméticos y tiroxina potencia algunas reacciones adversas como taquicardia.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsulas blanda cada 8 horas sin exceder la dosis máxima diaria en el día de tres cápsulas

**Vía de Administración:** Oral

**Condición de Venta:** Venta Libre

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera inconveniente e innecesaria la concentración de cafeína (130 mg por toma y 390 mg al día) en la asociación propuesta considerando la eficacia de ibuprofeno como analgésico a esa concentración y el riesgo de toxicidad por el componente de cafeína.

Adicionalmente, el interesado no allega estudios clínicos con las concentraciones propuestas que permitan desvirtuar las dudas planteadas.

### 3.1.6.2. POLTECHDTPA® Kit para preparación radiofarmacéutica DTPA 10 mg

Expediente : 20091533  
Radicado : 2015043177  
Fecha : 2015/04/10  
Interesado : Isomedix Technology SAS  
Fabricante : National Centre for Nuclear Research

Composición: Cada vial contiene 13.25 mg de dietilentriamino pentaacetato sódico monohidrato equivalente a 10 mg de ácido dietilen triamino pentaacético (DTPA)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: El kit para la preparación de un radiofármaco 99mTc-DTPA está destinado para la gammagrafía renal (gammagrafía renal dinámica que sirve para la medición de la TFG de cada riñón y la evaluación de los trastornos del flujo urinario) y para la angiografía cerebral que con el escaneo del cerebro permite su exploración.

Contraindicaciones: La preparación no debe administrarse a mujeres embarazadas o lactantes. Este medicamento puede ser administrado a mujeres en edad fértil durante los primeros 10 días del ciclo menstrual. La lactancia debe interrumpirse por 3 días después del examen.

Precauciones y Advertencias:

Los radiofármacos solo podrán ser utilizados por personas autorizadas. Para un tratamiento cuidadoso se deben observar las precauciones de seguridad de este radiofármaco. Se debe asegurar la protección del personal y los pacientes contra la

exposición innecesaria a la radiación ionizante. El permiso para almacenar y administrar radiofármacos depende de las normas y regulaciones sobre materiales radioactivos locales especificados.

En el kit el contenido del vial está destinado para la preparación del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA y se puede administrar al paciente solo después de la finalización del procedimiento de etiquetado.

No existen datos sobre seguridad y eficacia de los radiofármacos en los niños menores de 18 años de edad.

Una adecuada hidratación y micción frecuente de un paciente son necesarias para reducir al mínimo la dosis de radiación en la vejiga.

La exposición a la radiación puede ser aumentada en pacientes con insuficiencia renal. Esto debe ser considerado en el cálculo de la dosis a administrar.

Reacciones adversas: La exposición a la radiación debe ser justificada por los beneficios resultantes de la prueba realizada. La radiactividad administrada se debe ajustar con el fin de lograr el efecto deseado de diagnóstico y, posiblemente, reducir la dosis de radiación al paciente. La exposición a la radiación ionizante está vinculada con el riesgo de inducción de cáncer y el potencial de defectos hereditarios. Para las investigaciones diagnósticas de medicina nuclear la evidencia estadística actual siempre sugiere que las dosis de radiación relacionados con los exámenes son muy bajos y, por tanto, la frecuencia de estos efectos es baja.

De acuerdo con los datos de la literatura, después de la administración intravenosa del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA las siguientes reacciones adversas se han reportado esporádicamente: fiebre, náuseas, vómitos, enrojecimiento, eritema, prurito, urticaria, dolor de cabeza, hipertensión, meningitis aséptica.

Interacciones: No hay datos.

Dosificación y Grupo Etario:

Las dosis de radiación proyectadas a los órganos y tejidos de un paciente después de la inyección intravenosa de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se dan en la siguiente tabla. Estos datos se adoptaron a partir de la ICRP 80: archivos de la dosis ICRP, la radiación a pacientes de radiofármacos. Apéndice 2 a CIPR 53 1998 p. 59

Dosis absorbida por unidad de actividad administrada  
(mGy / MBq)

Órgano	Adultos	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas suprarrenales	1.3E-03	1.7E-03	2.6E-03	3.8E-03	7.0E-03
Vejiga	6.2E-02	7.8E-02	9.7E-02	9.5E-02	1.7E-01
Superficies óseas	2.3E-03	2.8E-03	4.0E-03	5.5E-03	9.9E-03
Cerebro	8.4E-04	1.0E-03	1.7E-03	2.7E-03	4.8E-03
Seno	7.1E-04	9.0E-04	1.3E-03	2.1E-03	4.0E-03
Vesícula biliar	1.5E-03	2.0E-03	3.6E-03	4.6E-03	6.0E-03
Tracto gastrointestinal					
Estómago	1.3E-03	1.6E-03	2.7E-03	3.7E-03	6.7E-03
Intestino delgado	2.5E-03	3.1E-03	4.5E-03	5.7E-03	9.8E-03
Colon	3.0E-03	3.8E-03	5.4E-03	6.4E-03	1.1E-02
(LU)	2.1E-03	2.7E-03	4.0E-03	5.4E-03	9.0E-03
(LU)	4.3E-03	5.3E-03	7.3E-03	7.7E-03	1.3E-02
Corazón	1.1E-03	1.4E-03	2.1E-03	3.2E-03	5.8E-03
Riñones	3.9E-03	4.7E-03	6.7E-03	9.6E-03	1.7E-02
Hígado	1.2E-03	1.5E-03	2.4E-03	3.5E-03	6.3E-03
Pulmones	9.9E-04	1.3E-03	1.9E-03	2.9E-03	5.3E-03
Músculos	1.6E-03	2.0E-03	2.8E-03	3.7E-03	6.7E-03
Esófago	1.0E-03	1.3E-03	1.9E-03	2.9E-03	5.3E-03
Ovarios	4.2E-03	5.3E-03	6.9E-03	7.8E-03	1.3E-02
Pancreas	1.4E-03	1.8E-03	2.7E-03	4.0E-03	7.2E-03
Ósea roja	1.4E-03	1.8E-03	2.6E-03	3.3E-03	5.6E-03
Piel	8.5E-04	1.0E-03	1.6E-03	2.3E-03	4.3E-03
Bazo	1.2E-03	1.6E-03	2.4E-03	3.6E-03	6.6E-03

Testículos	2.9E-03	4.0E-03	6.0E-03	6.9E-03	1.3E-02
Timo	1.0E-03	1.3E-03	1.9E-03	2.9E-03	5.3E-03
Tiroides	1.0E-03	1.3E-03	2.0E-03	3.2E-03	5.8E-03
Útero	7.9E-03	9.5E-03	1.3E-02	1.3E-02	2.2E-02
Órganos restantes	1.7E-03	2.0E-03	2.8E-03	3.7E-03	6.4E-03
<b>Dosis efectiva</b> mSv / MBq	<b>4.9E-03</b>	<b>6.2E-03</b>	<b>8.2E-03</b>	<b>9.0E-03</b>	<b>1.6E-02</b>
La pared de la vejiga contribuye hasta en un 57% de la dosis efectiva.					
La dosis es efectiva si la vejiga se vacía 0,5 1 hora después de la administración					
1 hora	3.8E-03	4.8E-03	6.5E-03	7.7E-03	1.4E-02
30 minutos	4.1E-03	5.3E-03	7.0E-03	7.9E-03	1.4E-02

Vía de Administración: Intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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
- Inserto Versión: Abril/2015

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

**Composición:** Cada vial contiene 13.25 mg de dietilentriamino pentaacetato sódico monohidrato equivalente a 10 mg de ácido dietilen triamino pentaacético (DTPA)

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** El kit para la preparación de un radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA está destinado para la gammagrafía renal (gammagrafía renal dinámica que sirve para la medición de la TFG de cada riñón y la evaluación de los trastornos del flujo urinario) y para la angiografía cerebral que con el escaneo del cerebro permite su exploración.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad. La preparación no debe administrarse a mujeres embarazadas o lactantes. Este medicamento puede ser administrado a mujeres en edad fértil durante los primeros 10 días del ciclo menstrual. La lactancia debe interrumpirse por 3 días después del examen.

**Precauciones y Advertencias:**

Los radiofármacos solo podrán ser utilizados por personas autorizadas. Para un tratamiento cuidadoso se deben observar las precauciones de seguridad de este radiofármaco. Se debe asegurar la protección del personal y los pacientes contra la exposición innecesaria a la radiación ionizante. El permiso para almacenar y administrar radiofármacos depende de las normas y regulaciones sobre materiales radioactivos locales especificados.

En el kit el contenido del vial está destinado para la preparación del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA y se puede administrar al paciente solo después de la finalización del procedimiento de etiquetado.

No existen datos sobre seguridad y eficacia de los radiofármacos en los niños menores de 18 años de edad.

Una adecuada hidratación y micción frecuente de un paciente son necesarias para reducir al mínimo la dosis de radiación en la vejiga.

La exposición a la radiación puede ser aumentada en pacientes con insuficiencia renal. Esto debe ser considerado en el cálculo de la dosis a administrar.

**Reacciones adversas:** La exposición a la radiación debe ser justificada por los beneficios resultantes de la prueba realizada. La radiactividad administrada se debe ajustar con el fin de lograr el efecto deseado de diagnóstico y, posiblemente, reducir la dosis de radiación al paciente. La exposición a la radiación ionizante está vinculada con el riesgo de inducción de cáncer y el potencial de defectos hereditarios. Para las investigaciones diagnósticas de medicina nuclear la evidencia estadística actual siempre sugiere que las dosis de radiación relacionados con los exámenes son muy bajos y, por tanto, la frecuencia de estos efectos es baja.

De acuerdo con los datos de la literatura, después de la administración intravenosa del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA las siguientes reacciones adversas se han reportado esporádicamente: fiebre, náuseas, vómitos, enrojecimiento, eritema, prurito, urticaria, dolor de cabeza, hipertensión, meningitis aséptica.

**Interacciones:** No hay datos.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Las dosis de radiación proyectadas a los órganos y tejidos de un paciente después de la inyección intravenosa de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se dan en la siguiente tabla. Estos datos se adoptaron a partir de la ICRP 80: archivos de la dosis ICRP, la radiación a pacientes de radiofármacos.

Dosis absorbida por unidad de actividad administrada  
(mGy / MBq)

Órgano	Adultos	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas suprarrenales	1.3E-03	1.7E-03	2.6E-03	3.8E-03	7.0E-03
Vejiga	6.2E-02	7.8E-02	9.7E-02	9.5E-02	1.7E-01
Superficies óseas	2.3E-03	2.8E-03	4.0E-03	5.5E-03	9.9E-03
Cerebro	8.4E-04	1.0E-03	1.7E-03	2.7E-03	4.8E-03
Seno	7.1E-04	9.0E-04	1.3E-03	2.1E-03	4.0E-03
Vesícula biliar	1.5E-03	2.0E-03	3.6E-03	4.6E-03	6.0E-03
Tracto gastrointestinal					
Estómago	1.3E-03	1.6E-03	2.7E-03	3.7E-03	6.7E-03
Intestino delgado	2.5E-03	3.1E-03	4.5E-03	5.7E-03	9.8E-03
Colon	3.0E-03	3.8E-03	5.4E-03	6.4E-03	1.1E-02
(LU)	2.1E-03	2.7E-03	4.0E-03	5.4E-03	9.0E-03
(LU)	4.3E-03	5.3E-03	7.3E-03	7.7E-03	1.3E-02
Corazón	1.1E-03	1.4E-03	2.1E-03	3.2E-03	5.8E-03
Riñones	3.9E-03	4.7E-03	6.7E-03	9.6E-03	1.7E-02
Hígado	1.2E-03	1.5E-03	2.4E-03	3.5E-03	6.3E-03
Pulmones	9.9E-04	1.3E-03	1.9E-03	2.9E-03	5.3E-03
Músculos	1.6E-03	2.0E-03	2.8E-03	3.7E-03	6.7E-03
Esófago	1.0E-03	1.3E-03	1.9E-03	2.9E-03	5.3E-03
Ovarios	4.2E-03	5.3E-03	6.9E-03	7.8E-03	1.3E-02
Pancreas	1.4E-03	1.8E-03	2.7E-03	4.0E-03	7.2E-03
Ósea roja	1.4E-03	1.8E-03	2.6E-03	3.3E-03	5.6E-03
Piel	8.5E-04	1.0E-03	1.6E-03	2.3E-03	4.3E-03
Bazo	1.2E-03	1.6E-03	2.4E-03	3.6E-03	6.6E-03

Testículos	2.9E-03	4.0E-03	6.0E-03	6.9E-03	1.3E-02
Timo	1.0E-03	1.3E-03	1.9E-03	2.9E-03	5.3E-03
Tiroides	1.0E-03	1.3E-03	2.0E-03	3.2E-03	5.8E-03
Útero	7.9E-03	9.5E-03	1.3E-02	1.3E-02	2.2E-02
Órganos restantes	1.7E-03	2.0E-03	2.8E-03	3.7E-03	6.4E-03
<b>Dosis efectiva</b> mSv / MBq	<b>4.9E-03</b>	<b>6.2E-03</b>	<b>8.2E-03</b>	<b>9.0E-03</b>	<b>1.6E-02</b>
La pared de la vejiga contribuye hasta en un 57% de la dosis efectiva.					
La dosis es efectiva si la vejiga se vacía 0,5 1 hora después de la administración					
1 hora	3.8E-03	4.8E-03	6.5E-03	7.7E-03	1.4E-02
30 minutos	4.1E-03	5.3E-03	7.0E-03	7.9E-03	1.4E-02

**Vía de Administración: Intravenosa.**

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

**Norma Farmacológica: 1.2.0.0.N20**

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Acta No. 12 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las Contraindicaciones aprobadas en el sentido de incluir Hipersensibilidad.

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. COLISTIMETHATE FOR INJECTION USP

Expediente : 20082894  
Radicado : 2014124217/2015047836  
Fecha : 2015/04/20  
Interesado : AMA de Colombia Comercializadora Internacional Ltda.  
Fabricante : X-Gen Pharmaceuticals INC.

Composición: Cada vial contiene colistimetato sódico equivalente a 150 mg de base de Colistina (4,500,000 UI/vial)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Presentaciones comerciales: Colistimetato para inyección USP se presenta en viales que contienen Colistimetato Sódico (equivalente a 150mg de base de Colistina por vial) como un polvo liofilizado blanco a ligeramente amarillo y está disponible en dos presentaciones comerciales: caja por un vial y caja por 12 viales.

Indicaciones: Colistimetato para inyección está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debido a cepas sensitivas de ciertos bacilos gram-negativos. Está particularmente indicado cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico no está indicado para infecciones debidas a *Proteus* o *Neisseria*. Colistimetato para inyección ha demostrado ser clínicamente eficaz en el tratamiento de las infecciones debido a los siguientes organismos gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Colistimetato para inyección puede ser usado para iniciar terapia en infecciones serias que se sospecha se deben a organismos gram-negativos y en el tratamiento de infecciones debido a bacilos patógenos gram-negativos susceptibles. Para reducir el

desarrollo de resistencia bacteriana al fármaco y mantener la efectividad del Colistimetato para Inyección y otros fármacos antibacterianos, el Colistimetato para inyección debe ser usado únicamente para tratar o prevenir infecciones que están probadas o son fuertemente sospechosas de ser causadas por bacterias susceptibles.

Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, ellos deben ser considerados al seleccionar o modificar la terapia bacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

**Contraindicaciones:** El uso del Colistimetato para Inyección está contraindicado para pacientes con una historia de sensibilidad al fármaco o cualquiera de sus componentes.

**Precauciones y Advertencias:**

La dosis máxima diaria no debe exceder 5 mg/Kg/día (2.3mg/lb) con función renal normal. Trastornos neurológicos transitorios pueden ocurrir. Estos incluyen parestesia circunmoral o entumecimiento, sensación de hormigueo u hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y dificultad en el habla. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o usar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser descontinuada, pero tales pacientes deben ser observados con particular atención. La nefrotoxicidad puede ocurrir y es probable un efecto dosis-dependiente del colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la descontinuación del antibiótico. Sobredosis puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea.

Paro respiratorio ha sido reportado después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. La Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de colistimetato sódico. Por lo tanto, es importante seguir las pautas de dosificación recomendado.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Colistimetato para inyección, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la

mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. La Historia clínica cuidadosa es necesaria, desde que DACD ha sido reportada ocurre sobre los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si DACD se sospecha o está confirmada, el uso de antibióticos en curso no dirigidos contra *C. difficile* puede necesitar discontinuarse. Administración de fluidos y electrolitos apropiada, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico para tratar *C. difficile*, y evaluación quirúrgica deben ser instauradas como clínicamente se indique.

#### Precauciones:

##### Generales:

Desde que Colistimetato para inyección se elimina principalmente por excreción renal, debe ser usado con precaución cuando la posibilidad de falla de la función renal existe. La disminución en la función renal con edad avanzada debe ser considerada. Cuando la falla renal está presente, Colistimetato para inyección puede ser usado, pero la mayor precaución debe establecerse y la dosis debe reducirse en proporción a la extensión de la falla. La administración de cantidades de Colistimetato para inyección en exceso de la capacidad excretora renal llevaría a elevados niveles séricos y puede resultar en daño adicional de la función renal, iniciando un ciclo en el que, si no se reconoce, puede llevar a insuficiencia renal aguda, apagado renal y una concentración adicional del antibiótico a niveles tóxicos en el organismo. A este punto, la interferencia en la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea”.

#### Reacciones adversas:

Gastrointestinal: Molestias gastrointestinales.

Sistema Nervioso: Hormigueo de las extremidades y de la lengua, dificultad para hablar, mareo, vértigos y parestesia.

Tegumentario: Picor generalizado, urticaria and rash

Cuerpo como un todo: Fiebre

Desviaciones de laboratorio: Incremento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina elevada y depuración de creatinina disminuida.

Sistema Respiratorio: Dificultad respiratoria y apnea.

Sistema Renal: Nefrototoxicidad y disminución del gasto urinario.

#### Interacciones:

De ciertos otros antibióticos (aminoglucósidos y polimixina) también se ha informado que interfieren con la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular. Sobre la base de esta actividad reportada, ellos no se deben administrar de forma concomitante con Colistimetato para inyección, excepto con la mayor precaución.

Relajantes musculares curariformes (por ejemplo, tubocurarina) y otros fármacos, incluyendo el éter, la succinilcolina, galamina, decametonio, y citrato de sodio, potencian el efecto de bloqueo neuromuscular y deben utilizarse con extrema precaución en pacientes en tratamiento con colistimetato para inyección.

Cefalotina sódica puede potenciar la nefrotoxicidad de Colistimetato para inyección. El uso concomitante de cefalotina sódica y Colistimetato para inyección debe evitarse.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes adultos y pediátricos – Administración Intramuscular o Intravenosa: Colistimetato para inyección debe ser dado en 2 a 4 dosis divididas a niveles de dosis de 2.5 a 5 mg/Kg por día para pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección.

En individuos obesos, la dosis debe estar basada sobre el peso corporal ideal.

Para ver recomendaciones de ajuste frente a deterioro de la función renal ver dossier.

Vía de Administración: Intramuscular e Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003155, generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.6.1., en el sentido de aclarar cuál es la composición del producto con respecto a las unidades internacionales, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 1 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 vial contiene 1.875.000 UI colistimetato sódico equivalente a 150 mg de base de Colistina por vial

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

**Presentaciones comerciales:** Colistimetato para inyección USP se presenta en viales que contienen Colistimetato Sódico (equivalente a 150mg de base de Colistina por vial) como un polvo liofilizado blanco a ligeramente amarillo y está disponible en dos presentaciones comerciales: caja por un vial y caja por 12 viales.

**Indicaciones:** Colistimetato para inyección está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debido a cepas sensitivas de ciertos bacilos gram-negativos. Está particularmente indicado cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico no está indicado para infecciones debidas a *Proteus* o *Neisseria*. Colistimetato para inyección ha demostrado ser clínicamente eficaz en el tratamiento de las infecciones debido a los siguientes organismos gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, ellos deben ser considerados al seleccionar o modificar la terapia bacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

**Contraindicaciones:** El uso del Colistimetato para Inyección está contraindicado para pacientes con una historia de sensibilidad al fármaco o cualquiera de sus componentes.

**Precauciones y Advertencias:**

La dosis máxima diaria no debe exceder 5 mg/Kg/día (2.3mg/lb) con función renal normal. Trastornos neurológicos transitorios pueden ocurrir. Estos incluyen parestesia circumoral o entumecimiento, sensación de hormigueo u hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y dificultad en el habla. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o usar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser discontinuada, pero tales pacientes deben ser observados con particular atención. La nefrotoxicidad puede ocurrir y es probable un efecto dosis-dependiente del colistimetato sódico. Estas

manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la discontinuación del antibiótico. Sobredosis puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea.

Paro respiratorio ha sido reportado después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. La Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de colistimetato sódico. Por lo tanto, es importante seguir las pautas de dosificación recomendado.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Colistimetato para inyección, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. La Historia clínica cuidadosa es necesaria, desde que DACD ha sido reportada ocurre sobre los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si DACD se sospecha o está confirmada, el uso de antibióticos en curso no dirigidos contra *C. difficile* puede necesitar discontinuarse. Administración de fluidos y electrolitos apropiada, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico para tratar *C. difficile*, y evaluación quirúrgica deben ser instauradas como clínicamente se indique.

#### Precauciones:

##### Generales:

Desde que Colistimetato para inyección se elimina principalmente por excreción renal, debe ser usado con precaución cuando la posibilidad de falla de la función renal existe. La disminución en la función renal con edad avanzada debe ser considerada. Cuando la falla renal está presente, Colistimetato para inyección puede ser usado, pero la mayor precaución debe establecerse y la dosis debe reducirse en proporción a la extensión de la falla. La administración de cantidades de Colistimetato para inyección en exceso de la capacidad excretora renal llevaría a elevados niveles séricos y puede resultar en daño adicional de la

función renal, iniciando un ciclo en el que, si no se reconoce, puede llevar a insuficiencia renal aguda, apagado renal y una concentración adicional del antibiótico a niveles tóxicos en el organismo. A este punto, la interferencia en la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea”.

#### Reacciones adversas:

**Gastrointestinal:** Molestias gastrointestinales.

**Sistema Nervioso:** Hormigueo de las extremidades y de la lengua, dificultad para hablar, mareo, vértigos y parestesia.

**Tegumentario:** Picor generalizado, urticaria and rash

**Cuerpo como un todo:** Fiebre

**Desviaciones de laboratorio:** Incremento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina elevada y depuración de creatinina disminuida.

**Sistema Respiratorio:** Dificultad respiratoria y apnea.

**Sistema Renal:** Nefrototoxicidad y disminución del gasto urinario.

#### Interacciones:

De ciertos otros antibióticos (aminoglucósidos y polimixina) también se ha informado que interfieren con la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular. Sobre la base de esta actividad reportada, ellos no se deben administrar de forma concomitante con Colistimetato para inyección, excepto con la mayor precaución.

Relajantes musculares curariformes (por ejemplo, tubocurarina) y otros fármacos, incluyendo el éter, la succinilcolina, galamina, decametonio, y citrato de sodio, potencian el efecto de bloqueo neuromuscular y deben utilizarse con extrema precaución en pacientes en tratamiento con colistimetato para inyección.

Cefalotina sódica puede potenciar la nefrotoxicidad de Colistimetato para inyección. El uso concomitante de cefalotina sódica y Colistimetato para inyección debe evitarse.

#### Dosificación y Grupo Etario:

**Pacientes adultos y pediátricos – Administración Intramuscular o Intravenosa:** Colistimetato para inyección debe ser dado en 2 a 4 dosis divididas a niveles de dosis de 2.5 a 5 mg/Kg por día para pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección.

En individuos obesos, la dosis debe estar basada sobre el peso corporal ideal.

Para ver recomendaciones de ajuste frente a deterioro de la función renal ver dossier.

**Vía de Administración: Intramuscular e Intravenosa**

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

**Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N10**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación y composición conceptuada.

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

#### **3.1.6.4. OMACOR 1000 mg CÁPSULA**

Expediente : 20092171  
Radicado : 2015050403  
Fecha : 2015/04/23  
Interesado : Importador: Ferrer Colombia S.A.S.  
Fabricante : Pronova Biopharma Norve

Composición: Cada cápsula contiene:  
Esteres etílicos del ácido omega 3 90----1000mg  
Comprendiendo: esteres etílicos de ácido eicosapentanoico (EPA) 46% y ácido docosahexanoico (DHA) 38%.....840mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Tratamiento coadyuvante d las hiperlipidemias mixtas, con niveles marcadamente altos de triglicéridos, en pacientes que no responden adecuadamente a las medidas dietéticas. Tratamiento coadyuvante en prevención secundaria posterior a un evento coronario

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y Advertencias: En tratamientos prolongados por seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado

Reacciones adversas: Se ha descrito aparición de algún trastorno gastrointestinal como dispepsia y náuseas

Interacciones: Omacor se ha administrado conjuntamente con Warfarina, sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas, no obstante ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Omacor conjuntamente con Warfarina o al suspenderse el tratamiento con Omacor

Dosificación y Grupo Etario:

Hiperlipidemias mixtas.: 2 a 3 cápsulas.

En tratamiento coadyuvante de la prevención posterior a un evento secundario: 1 cápsula diaria

No se recomienda el uso de este medicamento en niños.

El uso de este medicamento en pacientes mayores de 70 años es limitado

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar clínicamente las concentraciones propuestas por cuanto no encuentra en lo presentado evidencia que soporte la necesidad de las mismas.

### 3.1.6.5. FACTANE® 200UI/mL

Expediente : 20083795

Radicado : 2014134321

Fecha : 2014/10/17

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL  
Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.

- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII: C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con FACTANE 100 UI/ml.

Después de la comercialización de Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente) como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) y muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Disgeusia\*

\*Reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane 100 UI/ml:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: Cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardiacos:

Frecuencia desconocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia desconocida: Nauseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: Prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:

Frecuencia desconocida: Aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:

La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) =  $\frac{2}{100} \times \text{N}^{\circ} \text{ de UI administradas peso corporal (kg)}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario *	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis.	15 - 30%	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.
Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral.  Procedimiento quirúrgico moderadamente grave Incluida la extracción dental.	30 - 50%	2 - 4 días o hasta completar la curación.

<p>Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor</p>	<p>50 - 100%</p>	<p>Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.</p>
--	------------------	---

**Importante:**

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

**Pacientes con inhibidores:**

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

**Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica**

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
<p>Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU</p> <p>niveles &gt; 5 BU</p>	<p>de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día</p> <p>de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día</p>	<p>La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible</p>
<p>Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales</p>	<p>100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico</p>	<p>en incrementos mensuales</p> <p>3 veces por semana, por lo menos durante 1 año</p>

(\* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

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

### 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.7.1. FERROPLUS SUSPENSION

Expediente : 19942466  
Radicado : 2014081367  
Fecha : 2015/04/15  
Fecha CR : 2015/04/20  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Laboratorios Quiprofarma Ltda

Composición: Cada 100 mL contiene 3,25 g de hierro amino ácido quelato (20% hierro) 5 mg de ácido fólico

Forma Farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de anemia microcítica hipocrómica crónica, anemia por hemorragia crónica, anemia hipocrómica infantil y la hipocrómica del embarazo. Anemia durante el puerperio y lactancia, anemia ferropénica con componente macrocítico, anemia por deficiencia de hierro y anemia megaloblástica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Anemia perniciosa. El hierro aminoquelado debe emplearse con precaución y no debe emplearse combinado con hierro parenteral. Está contraindicado en casos de úlcera duodenal, carcinoma de estómago o colitis ulcerosa.

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 acerca si la norma farmacológica dada al producto cuando se solicitó el Registro Sanitario es la 21.4.2.3.N50 (sales de hierro más ácido fólico), pero esta pertenece a las 21.4.2.3 Preparados vitamínicos y/o minerales terapéuticos y deben cumplir con niveles superiores a los descritos en el anexo 1 del Decreto 3249 de 2006. La concentración de los principios en gramos/ mililitros es: Hierro Glicinato Quelato 3.4211 (equivalente a 6.5 mg/mL de Hierro Elemental) y Acido Fólico 0.0050 (equivalente a 0.05 mg/mL de Ácido Fólico). La norma 17.2.0.0.N30, que contiene estos 2 principios aparece solo es si el producto está indicado en la profilaxis de anemias ferropénicas y megaloblásticas, forma farmacéutica jarabe concentración 30 mg +0,2 mg de ácido fólico en 100 mL. Las indicaciones y concentración del producto no

corresponden tampoco con esta norma. Este producto está en proceso de renovación por lo que se solicita a la Sala concepto sobre en cuál norma farmacológica debe ser realmente incluido este producto y sus indicaciones y concentración de adecuan a la designada.

**NORMA:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 17.2.0.0.N30 y la Información farmacológica es:

**Indicaciones:** Profilaxis y tratamiento de anemia microcítica hipocromía crónica, anemia por hemorragia crónica, anemia hipocromica infantil y la hipocromica del embarazo. Anemia durante el puerperio y lactancia, anemia ferropénica con componente macrocítico, anemia por deficiencia de hierro y anemia megaloblastica.

**Contraindicaciones:** Anemia perniciosa, en casos de hipersensibilidad al ácido fólico y al hierro. El hierro aminoquelado debe emplearse con precaución y no debe emplearse combinado con tratamientos con hierro parenteral. También está contraindicado en casos de úlcera duodenal, carcinoma del estómago, o colitis ulcerosa.

**Precauciones y advertencias:** Dada su alta biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en el esquema de tratamiento como en la profilaxis. Aunque no se ha reportado mancha en los dientes, es importante observar una buena higiene bucal ante la posible aparición de manchas. Es importante mantener los preparados de hierro fuera del alcance de los niños, para evitar una intoxicación aguda por sobredosis. En anemia perniciosa el ácido fólico restablece el cuadro hematológico, pero no corrige los trastornos neurológicos. El hierro puede teñir las heces de negro y alterar las pruebas para detección de sangre en las heces.

**Interacciones medicamentosas:** No se ha demostrado que la absorción sea inhibida por los antiácidos, huevo o leche. Si se administra con tetraciclinas o quinolonas, como medida precautoria, debe administrarse dos horas antes o dos horas después.

**Vía de administración:** Oral.

### 3.1.7.2. FALMONOX SUSPENSION.

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 24308  
Radicado : 2014147948  
Fecha : 2015/04/14  
Fecha CR : 2015/04/24  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL contiene 1 g de teclozan

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento antiamebiano intestinal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, puede causar náuseas y meteorismo. En caso de disentería grave, aguda y fulminante, puede administrarse tratamiento amebicida concomitante. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico

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 principio activo Teclozan ya que no se encuentra registrado en actas donde se informe de la inclusión en la norma farmacológica 4.2.1.0.N10 y sobre la información farmacológica (indicaciones contraindicaciones y advertencias, posología y condición de venta). La información sugerida por el interesado es la siguiente:

Vía de administración: Oral

Indicaciones: Tratamiento de la amebiasis intestinal

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, puede causar náuseas y meteorismo. En caso de disentería Grave, Aguda y fulminante, puede administrarse tratamiento amebicida concomitante. Contiene Tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angiodema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

**NORMA: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 4.1.2.0.N10 y la Información farmacológica es:**

**Indicaciones:** Tratamiento de la amebiasis intestinal, está indicado como único medicamento en el tratamiento de la amebiasis asintomática, es un medicamento luminal, no tiene buena absorción por el intestino por lo que requiere tratamiento conjunto con medicamentos que actúen en los tejidos en amebiasis sintomática.

**Dosificación:** Aproximadamente 4 mg/kg/día durante 5 días.  
Niños mayores de 8 años: 2 cucharaditas 3 veces al día durante 5 días.  
De 3 a 8 años: 1 cucharadita 3 veces al día durante 5 días.  
De 1 a 3 años: Media cucharadita 3 veces al día durante 5 días.  
Puede repetirse después de varios días.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento.

**Advertencias:** Puede causar náuseas y meteorismo. En casos de disentería aguda, grave o fulminante, puede administrarse tratamiento con un amebicida concomitante.

### 3.1.7.3. MENODIN RETARD

Expediente : 49314  
Radicado : 2014141963  
Fecha : 08/04/2015  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada ampolla contiene: hexahidrobencato de estradiol 5 mg

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de déficit de estrógenos en la menopausia natural o por cirugía.

Contraindicaciones y advertencias: Carcinoma mamario del endometrio, leiomioma del útero, endometriosis, hemorragias vaginales no diagnosticadas, lesión hepática grave, procesos tromboembólicos activos, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, trastornos de la función renal hepática, hipertensión grave y epilepsia.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica para el principio activo Hexahidroxibenzoato de Estradiol (5mg/1mL) solución I.M., con norma farmacológica 9.1.7.0.N10 que aparece como Estradiol Hexahidroxibenzoato- Solución Oleosa Inyectable - 5mg / ampolla (1 mL), ya que al hacer revisión en actas solo se encuentra una referencia que relaciona la aprobación de un inserto en el acta N° 23 de 2004 numeral 2.5.18.

**NORMA:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 9.1.7.0.N10 y la Información farmacológica es:

**Indicaciones:** Tratamiento de los síntomas de déficit de estrógenos en la menopausia natural o por cirugía.

**Contraindicaciones:** Carcinoma mamario del endometrio, leiomioma del útero, endometriosis, hemorragias vaginales no diagnosticadas, lesión hepática grave, procesos tromboembólicos activos, embarazo.

**Precauciones y Advertencias:** Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, trastornos de la función renal hepática, hipertensión grave y epilepsia, diabetes mellitus, lactancia. Por tiempo prolongado puede aumentar el riesgo de carcinoma endometrial por lo que se recomienda control periódico, en mujeres no histerectomizadas adicionar un progestágeno (inserto). Mujeres deberán someterse anualmente a un examen médico de seno y autoexamen

**Dosificación:** Los estrógenos deben ser utilizados en la dosis más bajas que demuestren ser efectivas y la duración del tratamiento debe ser corto.

**Mujeres histerectomizadas:** 1 ampolla intramuscular profunda mensualmente.  
**Mujeres no histerectomizadas:** terapia combinada. 1 ampolla intramuscular profunda mensual acompañada de la progesterona.

**Se da progesterona todos los días sin interrupción para evitar el sangrado, en mujeres postmenopáusicas. O cíclica: progesterona los últimos 14 días del ciclo. Una vez se suspende, viene el sangrado. Se reinicia al quinto día, contando como día 1 el día siguiente al de la suspensión y luego se procede con el mismo esquema indicado, para continuarse cíclicamente. En mujeres pre menopáusicas.**

### **3.1.8. MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN**

#### **3.1.8.1. WINADEINE F-TABLETAS**

Expediente : 51522

Radicado : 2013123540

Fecha : 2014/08/27

Fecha CR : 2015/03/04

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

Titular : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de acetaminofen, 30 mg de fosfato de codeína USP

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones : Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa, extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las modificaciones realizadas al producto de la referencia con el fin de dar cumplimiento a lo conceptuado en Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1:

Inclusión en norma farmacológica del producto Acetaminofén 325 mg + fosfato de codeína 30 mg, en forma farmacéutica tableta.

Modificación de formulación cuyo principio activo en adelante será: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 30 mg

Modificación de la dosificación quedando en adelante será: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día

Modificación del grupo etario: Niños a partir de 12 años

Información prescriptiva Acetaminofén GLU V4 – LRC – 22 Nov de 2013 + codeína GLU V2 – LRC – 26 Sep 2013, revisión de agosto 2014.

La información farmacológica:

**Precauciones:** El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aun en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre- existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINES.

**Reacciones cutáneas severas:** Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 30 mg

**Indicaciones:** Indicaciones : Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética

**Contraindicaciones**

**No debe utilizarse con pacientes con**

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a la hepatitis)
- Con síndrome de Gilbert
- Deterioro de la función renal

**Advertencias:**

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

**Precauciones:**

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tiene deterioro de la función hepática renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar la dosis grandes en pacientes que tiene deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aunque en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

**Reacciones cutáneas severas:** Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida con el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrosis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos o síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones de mucosa) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consulta al médico.

### Efectos adversos y tratamiento.

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia. Neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, pustolosis exantemática aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a la falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad.

Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar al daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los tubos renales. El tratamiento pronto con acetilsalicílico o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Ocurrencia rara: Pancreatitis

Desordenes del sistema inmune. Frecuencia no conocida: shock anafiláctico. Angiodema

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria y caída de la presión arterial.

Dosificación: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día

Modificación del grupo etario: Niños a partir de 12 años

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N70

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información prescriptiva Acetaminofén GLU V4 – LRC – 22 Nov de 2013 + codeína GLU V2 – LRC – 26 Sep 2013, revisión de agosto 2014, para el producto de la referencia.

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 JAKAVI® 15 mg TABLETAS  
JAKAVI® 20 mg TABLETAS

Expediente : 20055348 -20048478  
Radicado : 2015041451-2015041454  
Fecha : 2015/04/07  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

**Composición:**

Cada tableta contiene Ruxolitinib 20 mg  
Cada tableta contiene Ruxolitinib 15 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento para pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática.

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

Precauciones y Advertencias:

Disminución de células sanguíneas:

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones hemáticas adversas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de trombocitos (<200.000/mm<sup>3</sup>) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

El tratamiento de la trombocitopenia suele ser reversible y consiste usualmente en la reducción de la dosis o la interrupción temporal de Jakavi. No obstante, pueden necesitarse transfusiones de trombocitos, si están indicadas clínicamente.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. En dichos pacientes también debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] <500/mm<sup>3</sup>) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la interrupción temporal de Jakavi.

Se deben vigilar los hemogramas completos cuando sea clínicamente conveniente y se debe ajustar la dosis si fuera necesario.

#### Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de que el paciente padezca bacteriosis, micobacteriosis, micosis y virosis graves. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi por si éstos padecen signos y síntomas de infección y han de instaurar el tratamiento adecuado de inmediato. (Del Registro)

#### Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los signos y síntomas preliminares del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con nefropatía terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de trombocitos y las dosis únicas ulteriores se administrarán únicamente después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco.

##### Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco.

Condición de Venta: 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 los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

-Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014 Versión PV

-Información para Prescribir / Hoja de Datos Principal (CDS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014 Versión PV

-Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014 Versión PV

#### Nueva Dosificación:

“♦ Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis óptima.

♦ Administración dos veces al día, todos los días a la misma hora, con o sin alimentos.

♦ Dosis inicial recomendada en adultos con MF: 15 mg (cifra de plaquetas [trombocitos] entre 100 000 y 200 000/mm<sup>3</sup>) y 20 mg (cifra de plaquetas >200 000/ mm<sup>3</sup>) dos veces al día.

♦ Dosis inicial recomendada en adultos con PV: 10 mg dos veces al día.

♦ En los pacientes con cifra de plaquetas <100 000/ mm<sup>3</sup>, se recomienda una dosis inicial máxima de 5 mg dos veces al día. Es necesario tener precaución en esta población de pacientes.

♦ Interrumpir el tratamiento si la cifra de plaquetas es <50 000/ mm<sup>3</sup> o la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) es <500/ mm<sup>3</sup> (pacientes con MF y PV) o la hemoglobina (Hg) es <8g/dl (en pacientes con PV).

♦ En la PV, considérese la posibilidad de reducir la dosis si la Hg es <12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis si la Hg es <10 g/dl.

♦ Puede que sea necesario ajustar la dosis debido a trombocitopenia o a la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4.

♦ Cuatro semanas después del inicio del tratamiento se puede aumentar la dosis a intervalos mayores que 2 semanas para garantizar una respuesta satisfactoria al tratamiento.

♦ La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día.

♦ El tratamiento debe continuar mientras los beneficios justifiquen los riesgos para el paciente.

♦ Se recomienda reducir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min) o con disfunción hepática. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes con diagnóstico de disfunción renal o hepática y reducir la dosis, si procede.

♦ No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

## Nuevas Indicaciones

Tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF), como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). Tratamiento de los pacientes con policitemia vera (PV) que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

## Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

## Nuevas Advertencias y Precauciones

### Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ( $<200\ 000/\text{mm}^3$ ) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN]  $<500/\text{mm}^3$ ) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

## Infecciones

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con

Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

#### Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

#### Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

## Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

## Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

## Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

**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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**

## Nuevas Indicaciones

**Tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF), como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). Tratamiento de los pacientes con policitemia vera (PV) que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.**

## Nueva Dosificación:

♦ **Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis óptima.**

♦ **Administración dos veces al día, todos los días a la misma hora, con o sin alimentos. ♦ Dosis inicial recomendada en adultos con MF: 15 mg (cifra de plaquetas [trombocitos] entre 100 000 y 200 000/mm<sup>3</sup>) y 20 mg (cifra de plaquetas >200 000/ mm<sup>3</sup>) dos veces al día.**

♦ **Dosis inicial recomendada en adultos con PV: 10 mg dos veces al día.**

- ◆ En los pacientes con cifra de plaquetas  $<100\ 000/\text{mm}^3$ , se recomienda una dosis inicial máxima de 5 mg dos veces al día. Es necesario tener precaución en esta población de pacientes.
- ◆ Interrumpir el tratamiento si la cifra de plaquetas es  $<50\ 000/\text{mm}^3$  o la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) es  $<500/\text{mm}^3$  (pacientes con MF y PV) o la hemoglobina (Hg) es  $<8\text{g/dl}$  (en pacientes con PV).
- ◆ En la PV, considérese la posibilidad de reducir la dosis si la Hg es  $<12\text{g/dl}$ , y se recomienda reducir la dosis si la Hg es  $<10\text{g/dl}$ .
- ◆ Puede que sea necesario ajustar la dosis debido a trombocitopenia o a la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4.
- ◆ Cuatro semanas después del inicio del tratamiento se puede aumentar la dosis a intervalos mayores que 2 semanas para garantizar una respuesta satisfactoria al tratamiento.
- ◆ La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día.
- ◆ El tratamiento debe continuar mientras los beneficios justifiquen los riesgos para el paciente.
- ◆ Se recomienda reducir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina  $<30\text{ml/min}$ ) o con disfunción hepática. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes con diagnóstico de disfunción renal o hepática y reducir la dosis, si procede.
- ◆ No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

### Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

### Nuevas Advertencias y Precauciones

#### Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ( $<200\ 000/\text{mm}^3$ ) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN]  $<500/\text{mm}^3$ ) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

### Infecciones

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

### Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

### Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

### Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

### Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

### Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

En cuanto al inserto, información para prescribir y declaración sucinta, la Sala considera que el interesado debe justificar porque menciona en la dosificación se debe esperar 8 meses para la comprobación del fallo terapéutico en el caso de pacientes con cáncer de pulmón.

**3.1.9.2 JALRA® M 50 mg/ 500 mg TABLETAS**  
**JALRA® M 50 mg/850 mg TABLETAS**  
**JALRA® M 50 mg/1000 mg TABLETAS**

Expediente : 20011696 / 20005971 / 20005970  
Radicado : 2015039993 - 2015039994- 2015039995

Fecha : 2015/04/01  
Interesado : Merck S.A.  
Fabricante : Novartis Pharma Steing A.G.

Composición: Cada tableta contiene vildagliptina 50 mg y metformina clorhidrato 500 mg- Cada tableta contiene vildagliptina 50 mg y metformina clorhidrato 850mg - Cada tableta contiene vildagliptina 50 mg y metformina clorhidrato 1000mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con nefropatías o insuficiencia renal (indicada, por ejemplo, por concentraciones séricas de creatinina > 1.5 mg/dl en varones y > 1.4 mg/dl en mujeres o por una depuración anormal de la creatinina) que también pueden ser consecuencia de un colapso cardiovascular (choque o shock), un infarto agudo de miocardio o una septicemia. Insuficiencia cardiaca congestiva. Cetoacidosis diabética. Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con vildagliptina y metformina clorhidrato en los pacientes que vayan a someterse a exámenes radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función renal.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Autorización de inserto y declaración succincta Versión del documento que solicita sea aprobado: 2014-PSB/GLC-0684-s

Nueva Dosificación:

Poblaciones especiales

### Disfunción renal

Puede que sea necesario ajustar la dosis de Jalra<sup>®</sup> M en los pacientes con disfunción renal y depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min (ello puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min

### Disfunción hepática

No se recomienda la administración de Jalra<sup>®</sup> M a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento.

### Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra<sup>®</sup> M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

### Pacientes geriátricos

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, y dado que la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular en los ancianos tratados con Jalra<sup>®</sup> M. La posología de Jalra<sup>®</sup> M debe ajustarse según la función renal en los pacientes ancianos.

### Contraindicaciones, precauciones y advertencias

#### Hipersensibilidad

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

#### Disfunción renal

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

#### Acidosis metabólica

Jalra® M está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

## Precauciones y advertencias

### Clorhidrato de metformina

#### Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Jalra® M debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de Jalra® M se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

**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 dosificación**
- **Modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias**

## Nueva Dosificación:

### Poblaciones especiales

#### Disfunción renal

**Puede que sea necesario ajustar la dosis de Jalra® M en los pacientes con disfunción renal y depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min (ello puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina usando la fórmula de**

Cockcroft-Gault). Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min

#### Disfunción hepática

No se recomienda la administración de Jalra<sup>®</sup> M a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento.

#### Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra<sup>®</sup> M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

#### Pacientes geriátricos

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, y dado que la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular en los ancianos tratados con Jalra<sup>®</sup> M. La posología de Jalra<sup>®</sup> M debe ajustarse según la función renal en los pacientes ancianos.

#### Contraindicaciones, precauciones y advertencias

##### Hipersensibilidad

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

##### Disfunción renal

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

##### Insuficiencia cardiaca congestiva

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

##### Acidosis metabólica

Jalra<sup>®</sup> M está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

## Precauciones y advertencias

### Clorhidrato de metformina

#### Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Jalra<sup>®</sup> M debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos. Antes de iniciar la administración de Jalra<sup>®</sup> M se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

En cuanto al inserto y la declaración sucinta, la Sala considera que se deben ajustar las indicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario.

#### 3.1.9.3. METHERGIN AMPOLLAS

Expediente : 37193  
Radicado : 2015045316  
Fecha : 2015/04/14  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene metilergometrina 0.2 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Atención activa de la tercera etapa del parto (como medio para fomentar la separación de la placenta y reducir la pérdida de sangre).

Tratamiento de la atonía o hemorragia uterina que se presenta durante y después de la tercera etapa del parto, asociada a la cesárea, o a raíz de un aborto. Tratamiento de la subinvolución del útero, loquiometra y de la hemorragia puerperal.

Contraindicaciones: Embarazo; primera etapa en el parto, segunda etapa del parto antes de la aparición del hombro anterior (methergin no debe usarse para la inducción o estimulación del parto); hipertensión severa; pre-eclampsia and eclampsia; enfermedad vascular oclusiva (incluyendo la cardiopatía isquémica); sepsis; hipersensibilidad conocida a la metilergometrina, a otros alcaloides del cornezuelo del centeno (ergolínicos) o a cualquiera de los excipientes de Methergin.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe sobre Recomendaciones generales de administración y aprobación de Declaración Sucinta, 2014-PSB/GLC-0736-s de 16 de enero de 2015.

Recomendaciones generales de administración:

En la presentación de pelvis y otras presentaciones anómalas, Methergin no debe administrarse antes de que haya concluido el alumbramiento o, en los partos múltiples, el nacimiento del último niño.

El control activo del alumbramiento requiere una supervisión obstétrica.

La vía de administración recomendada es la inyección intramuscular. Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente durante un mínimo de 60 segundos, mientras se supervisa cuidadosamente la tensión arterial.

Deben evitarse las inyecciones intraarteriales o periarteriales.

Lactancia:

No se recomienda el uso de Methergin durante la lactancia debido a los riesgos de efectos secundarios en el bebé y de disminución de la producción de leche. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Methergin y al menos 12 horas después de la última dosis. La leche producida durante este periodo debe desecharse.

Hipertensión arterial y disfunción hepática o renal:

Se requiere precaución en la hipertensión arterial leve o moderada (Methergin está contraindicado en la hipertensión arterial grave) o en la disfunción hepática o renal.

### Cardiopatía coronaria:

Los pacientes con cardiopatía coronaria o con factores de riesgo coronario (p.ej. tabaquismo, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia) pueden presentar una mayor predisposición a la isquemia y al infarto de miocardio asociados con el vasoespasmo inducido por la metilergometrina.

### Errores de medicación:

Se han notificado casos de administración accidental a recién nacidos; estas situaciones de sobredosis neonatal accidental incluyeron síntomas como depresión respiratoria, convulsiones, cianosis y oliguria. Además, se ha notificado la aparición de encefalopatía en lactantes, con signos y síntomas tales como irritabilidad, agitación y letargia. El tratamiento debe ser sintomático; los casos graves han requerido apoyo respiratorio y cardiovascular. Se han observado desenlaces mortales en pacientes que no recibieron un tratamiento adecuado

### Interacciones:

Los alcaloides del cornezuelo de centeno son sustratos de la CYP3A. Debe evitarse la coadministración de Methergin con inhibidores potentes de la CYP3A como antibióticos macrólidos (p.ej. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la transcriptasa inversa o de la proteasa del VIH (p.ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) ya que dicha coadministración podría aumentar la exposición a la metilergometrina y la toxicidad del cornezuelo de centeno (vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos)

No se recomienda la coadministración de Methergin con la bromocriptina durante el puerperio ni con prostaglandinas

Se requiere precaución al coadministrar Methergin con inhibidores menos potentes de la CYP3A4 (p.ej. cimetidina, delavirdina, jugo de pomelo, quinupristina, dalfopristina) o con fármacos que tienen efectos vasoconstrictores o vasopresores como triptanos (agonistas de los receptores 5HT<sub>1B/1D</sub>), simpaticomiméticos, otros alcaloides del cornezuelo de centeno y betabloqueantes

### Conducción y uso de máquinas:

La metilergometrina puede causar mareos y convulsiones; de modo que es necesario tener prudencia al conducir o utilizar 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, así:

**Recomendaciones generales de administración:**

En la presentación de pelvis y otras presentaciones anómalas, Methergin no debe administrarse antes de que haya concluido el alumbramiento o, en los partos múltiples, el nacimiento del último niño.

El control activo del alumbramiento requiere una supervisión obstétrica.

La vía de administración recomendada es la inyección intramuscular. Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente durante un mínimo de 60 segundos, mientras se supervisa cuidadosamente la tensión arterial.

Deben evitarse las inyecciones intraarteriales o periarteriales.

**Lactancia:**

No se recomienda el uso de Methergin durante la lactancia debido a los riesgos de efectos secundarios en el bebé y de disminución de la producción de leche. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Methergin y al menos 12 horas después de la última dosis. La lecha producida durante este periodo debe desecharse.

**Hipertensión arterial y disfunción hepática o renal:**

Se requiere precaución en la hipertensión arterial leve o moderada (Methergin está contraindicado en la hipertensión arterial grave) o en la disfunción hepática o renal.

**Cardiopatía coronaria:**

Los pacientes con cardiopatía coronaria o con factores de riesgo coronario (p.ej. tabaquismo, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia) pueden presentar una mayor predisposición a la isquemia y al infarto de miocardio asociados con el vasoespasmio inducido por la metilergometrina.

**Errores de medicación:**

Se han notificado casos de administración accidental a recién nacidos; estas situaciones de sobredosis neonatal accidental incluyeron síntomas como depresión respiratoria, convulsiones, cianosis y oliguria. Además, se ha notificado la aparición de encefalopatía en lactantes, con signos y síntomas tales como irritabilidad, agitación y letargia. El tratamiento debe ser sintomático; los

casos graves han requerido apoyo respiratorio y cardiovascular. Se han observado desenlaces mortales en pacientes que no recibieron un tratamiento adecuado

#### Interacciones:

Los alcaloides del cornezuelo de centeno son sustratos de la CYP3A. Debe evitarse la coadministración de Methergin con inhibidores potentes de la CYP3A como antibióticos macrólidos (p.ej. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la transcriptasa inversa o de la proteasa del VIH (p.ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) ya que dicha coadministración podría aumentar la exposición a la metilergometrina y la toxicidad del cornezuelo de centeno (vasoespasma e isquemia de las extremidades y otros tejidos)

No se recomienda la coadministración de Methergin con la bromocriptina durante el puerperio ni con prostaglandinas

Se requiere precaución al coadministrar Methergin con inhibidores menos potentes de la CYP3A4 (p.ej. cimetidina, delavirdina, jugo de pomelo, quinupristina, dalfopristina) o con fármacos que tienen efectos vasoconstrictores o vasopresores como triptanos (agonistas de los receptores 5HT<sub>1B/1D</sub>), simpaticomiméticos, otros alcaloides del cornezuelo de centeno y betabloqueantes

#### Conducción y uso de máquinas:

La metilergometrina puede causar mareos y convulsiones; de modo que es necesario tener prudencia al conducir o utilizar máquinas.

En cuanto a la declaración sucinta, la Sala considera que el interesado debe ajustar las Advertencias a las conceptuadas en el Acta 05 de 2012 numeral 3.3.1.

#### 3.1.9.4. ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839/19978841  
Radicado : 2015049608 - 2014135493  
Fecha : 2015/04/22  
Interesado : Pfizer S.A.S  
Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Composición: Cada jeringa prellenada contiene Etanercept 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoidea y niños menores de 6 años en psoriasis.

Condición de Venta: Con formula facultativa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No.16 de 2014, numeral 3.1.1.9., en cuanto a presentar los resultados de los estudios clínicos en curso que permitan definir claramente el papel del medicamento en las indicaciones propuestas dada la complejidad de la evaluación de su utilidad real. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto basado en CDS versión 36.0 de marzo 25 de 2014

- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

Nueva Dosificación:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños ( $\geq 2$  a  $< 18$  años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):

Niños ( $\geq 6$  a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos ( $\geq 65$  años de edad):  
No se requiere ajuste de la dosis.
- Deterioro renal:  
No se requiere ajuste de la dosis.
- Deterioro hepático:  
No se requiere ajuste de la dosis.

Nuevas Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriasisica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en

pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

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

### 3.1.9.5. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870  
Radicado : 2015007735  
Fecha : 2015/01/27  
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : DSM Pharmaceuticals INC

Composición: Cada vial de 30 mL contiene 300 mg de eculizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).  
Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis.

En pacientes con SHUA:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

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

- Modificación de Dosificación
- Información farmacológica
- Información para prescribir versión 4.0

Nueva Dosificación:

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

El régimen de administración para la HPN en pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

En el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

El régimen de administración para el SHUa en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

## Pacientes Pediátricos

Los pacientes pediátricos HPN y SHUa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente;

En pacientes HPN y SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos y pacientes pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de plasma	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

-Información farmacológica:

- Inclusión de información clínica de 2 años correspondiente a los estudios C08-002A/B y C08-003A/B e información clínica de los estudios C10-003 Y C10-004 en pacientes con “Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) ” para el producto Soliris® 300 mg solución para infusión intravenosa.
- Inclusión de la guía de dosificación para pacientes pediátricos con “Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)”.

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

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. OD – TAM 0.4

Expediente : 20084120  
Radicado : 2014137836-2015037595  
Fecha : 2015/27/03  
Interesado : Aurobindo Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Aurobindo Pharma Limited, India

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene hidrocloreto de tamsulosina 0.4 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la tamsulosina o a alguno de los componentes del producto. Historia de Hipotensión ortostática, 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 que la hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad a determinación del antígeno específico de la próstata

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015003629 generado por concepto del Acta No. 02 de 2015, numeral 3.2.3, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia en lo que se refiere a: aprobar el Estudio de Bioequivalencia de Tamsulosina capsulas de liberación prolongada *In vivo – In vitro* con respecto a un producto de referencia. Adicionalmente solicita aprobación de inserto radicado bajo el número de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Omnic de Astellas Pharma US. INC

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014137836 para el producto de la referencia.

### 3.2.2. LÉPTICO

Expediente : 20083028  
Radicado : 2014125829-2015047437  
Fecha : 2014/09/30-2015/04/17  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta contiene: Lamotrigina 25 mg

Cada tableta contiene: Lamotrigina 50 mg

Cada tableta contiene: Lamotrigina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Epilepsia adultos (mayores de 12 años de edad): lamotrigina está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut.

Niños: lamotrigina está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lamotrigina.

Trastorno bipolar adultos (18 años de edad y mayores): Lamotrigina está indicada para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Contraindicada en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

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. Puede causar ideas de autolesión o suicidio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015002948 generado por concepto del Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.3

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto para las concentraciones de 25, 50 y 100 mg, frente al producto Lamictal de GlaxoSmithKline

### 3.2.3. LAMOTRIGINA 25 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES

Expediente : 20083133  
Radicado : 2014127175-2015044991  
Fecha : 2014/10/02-2015/04/14  
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.  
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia

Composición: Cada tableta contiene lamotrigina 25 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos dispersables

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos, con dificultades para tragar, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina del medicamento 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.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015003156 generado por concepto del Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.4 en el trámite Evaluación comparativa de perfiles de disolución de Lamotrigina 25mg comprimidos dispersables vs. el producto Lamotrigina 50 mg comprimidos dispersables como evidencia del mecanismo de absorción (Bioexención), para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los perfiles de disolución para la presentación de 25 mg contra la concentración de 100 mg, teniendo en cuenta que con esta concentración se presentaron los estudios in vivo

### 3.2.4. VALSUP 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 45913  
Radicado : 2014104324-2015044532  
Fecha : 2014/08/21-2015/04/13  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene valproato de sodio equivalente a ácido valpróico 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015002636 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.2.5, en la evaluación de los perfiles de disolución para continuar con la aprobación de la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.2.5, y por tratarse de un principio activo de estrecho margen terapeutico el cual no puede optar a bioexención, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no se presentaron los estudios de bioequivalencia in vivo como se establecio desde el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1.

### 3.2.5. ATEMPERATOR 500 mg TABLETAS

Expediente : 49139  
Radicado : 2015043618  
Fecha : 10/04/2015  
Interesado : Laboratorio Bago de Colombia S.A  
Fabricante : Amstrong Laboratorios de Mexico S.A de C.V.

Composición: Cada tableta contiene Valproato de magnesio equivalente a 468.5mg de ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la manía aguda, episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar y profilaxis de episodios de migraña, manejo de la epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación x). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación d). Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora: Evaluación de estudios de Biodisponibilidad para la formulación de Atemperador Tabletas 500mg, con cubierta entérica, para efecto de continuar con el proceso de renovación del registro Sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo con lo contemplado en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1., y en la circular 600-5724-14 los productos nuevos o renovaciones cuyo principio activo corresponda a valproato sódico deben presentar estudios de bioequivalencia frente al innovador establecido, en este caso Valcote® tabletas recubiertas.

Por otro lado tratándose de un principio activo de baja solubilidad y alta permeabilidad (grupo II de la clasificación biofarmacéutica), no se contempla la bioxención es decir que es necesaria la presentación de estudios de bioequivalencia in vivo.

### 3.2.6. LEVOTIROXINA SÓDICA 50 µg

Expediente : 19985993  
Radicado : 2015043827  
Fecha : 10/04/2015  
Interesado : Tecnoquímicas S.A  
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada tableta contiene Levotiroxina sódica 50 mcg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, Insuficiencia Renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la valoración de Perfiles de Disolución para otorgar la Bioexención del producto Levotiroxina MK® Tabletas 50 mcg, basado en el estudio de Biodisponibilidad aprobado para Levotiroxina MK® Tabletas 100 mcg

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera el interesado debe allegar los perfiles de disolución para cumplir el criterio de abarcar tres pHs diferentes comprendidos entre el rango de 1.2. a 6.8.

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

### 3.2.7. METOPROLOL 50 mg

Expediente : 19943592  
Radicado : 2014123906 / 2015047220  
Fecha : 17/04/2015  
Interesado : Tecnoquímicas S.A  
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada tableta contiene metoprolol tartrato 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y sus derivados, bloqueo auriculo ventricular de segundo y tercer grado, falla cardiaca no compensada, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome de seno enfermo, shock cardiogenico, desorden circulatorio arterial periferico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabolica, embarazo y lactancia. La interrupcion abrupta del medicamento debe evitarse.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015002819 generado por concepto del Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.2, en la evaluación de los perfiles de disolución comparativos para el producto de la referencia y la solicitud de bioexención para los estudios de biodisponibilidad *in vivo*

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia ya que el interesado no presenta la validación de la metodología analítica completa, que se hace necesario en este tipo de estudios para garantizar la validez de los resultados.

### 3.2.8. VULSIVAN 400 mg TABLETAS

Expediente : 45909  
Radicado : 2014119112-2015047777  
Fecha : 2014/09/17-2015/04/20  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene carbamazepina 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe suministrarse concomitante con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Precaución en glaucoma, enfermedad cardiovascular y trastornos sanguíneos. Aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015002760 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.2.11, donde se solicitó lo conceptuado en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1. y a que el principio activo carbamazepina pertenece al grupo II del sistema de clasificación biofarmacéutica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar estudios de Bioequivalencia in vivo frente al comparador establecido en dicha Acta.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo con lo contemplado en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1., y en la circular 600-5724-14 los productos nuevos o renovaciones cuyo principio activo corresponda a carbamazepina deben presentar estudios de bioequivalencia frente al innovador establecido, en este caso Tegretol® tabletas recubiertas.

Por otro lado tratándose de un principio activo de baja solubilidad y alta permeabilidad (grupo II de la clasificación biofarmacéutica), no se contempla la bioxención es decir que es necesaria la presentación de estudios de bioequivalencia in vivo.

### 3.2.9. PREGABALINA CAPSULAS POR 75mg y 150 mg

Expediente : 20091205  
Radicado : 2015039186  
Fecha : 2015/03/31  
Interesado : Laboratorio ECAR S.A.  
Fabricante : Laboratorio ECAR S.A

Composición: Cada cápsula contiene pregabalina 75 mg; Cada cápsula contiene pregabalina 150 mg

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria. Tratamiento de la neuralgia post-herpética. Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética. Ansiedad generalizada. Fibromialgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Pregabalina o a alguno de sus componentes. Debe considerarse el riesgo – beneficio en los siguientes problemas médicos: Insuficiencia Cardíaca congestiva: debe tenerse precaución cuando se administra la Pregabalina. Diabetes mellitus: La Pregabalina puede incrementar la ganancia de peso, y los factores de riesgo para ulceraciones en la piel.

Deterioro de la función renal: es necesario reducir la dosis, la depuración de la Pregabalina es proporcional a la depuración de la creatinina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia (in vitro por aprobación de otra concentración).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos presentados para las concentraciones de 75 mg y 150 mg.

### 3.2.10. LEFLUNEX

Expediente : 20085244  
Radicado : 2014149051 / 2015050417  
Fecha : 2014/11/14-2015/04/23  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A  
Fabricante : Pharmathen S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene leflunomide 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante), lactancia y menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015002760 generado por concepto del Acta No. 02 de 2015, numeral 3.2.4, donde se solicitó lo siguiente : Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es de hace 9 años, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe garantizar que no se han cambiado las condiciones en la fabricación del producto y que la formulación es la misma que se pretende comercializar.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Arava® de Sanofi Aventis.

### 3.2.11. DEPOTRIM® INYECTABLE

Expediente : 19997397  
Radicado : 2013151008/2012138714  
Fecha : 2013/12/18  
Fecha CR : 2015/04/20  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada ampolla de 3mL de suspensión inyectable contiene medroxiprogesterona acetato 150 mg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Anovulatorio y tratamiento de endometriosis.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento. Tromboembolismo, hemorragias vaginales o del tracto urinario no diagnosticadas. Embarazo. "puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2013008672 generado por el grupo de registros.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor evaluación y discusión por parte de los comisionados.

### 3.2.12. PREBICTAL® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20067024  
Radicado : 2013105528  
Fecha : 2013/09/17

Fecha CR : 2015/04/20

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

Composición: Cada cápsula dura contiene pregabalina 50,0 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

Contraindicaciones: Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto. La pregabalina incrementa el riesgo de presentar ideas de autolesión y conductas suicidas. Trastornos neuropsiquiátricos.

Precauciones: Pregabalina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Pacientes diabéticos: de acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de dosis de los medicamentos hipoglucemiantes.

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 definir mediante concepto a partir de la respuesta de auto allegada por el peticionario sobre: 1) La información farmacológica para el producto, conforme la información sobre indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones señalada en la presente solicitud y 2) Los perfiles de disolución comparativos entre la concentración de 50 mg con respecto a la concentración del producto Prebictal® de 300 mg. Adicionalmente, se informa a la Sala Especializada que a petición del usuario, se ha desistido de la solicitud para la aprobación del inserto / prospecto allegado en los folios 1972 - 1991 del radicado inicial No. 2013105528 de 17/09/2013 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución para el producto de la referencia por cuanto no se presentó validación de la metodología analítica.**

### 3.2.13. CARPROL LS®

Expediente : 20056846  
Radicado : 2014140269/2014068479  
Fecha : 2014/06/09  
Fecha CR : 2015/04/24  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Humax Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene metoprolol succinato 23,8 mg (equivalente a metoprolol tartrato) 25,00000 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia supraventricular. Tratamiento del infarto agudo de miocardio y terapia post-infarto, profilaxis de la migraña, falla cardíaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y sus derivados, bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado, falla cardíaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo, shock cardiogénico, desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse.

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 perfiles de disolución, allegados por el interesado mediante radicado No. 2015022777 del 26/02/2015 en respuesta al auto del escrito radicado bajo el número de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la forma farmacéutica del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que es necesario presentar un estudio farmacocinético in vivo comparativo con un producto que haya demostrado seguridad y eficacia con estudios clínicos.

### 3.2.10. CLENOX®

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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

**Composición:**

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos de los productos Clenox®

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor evaluación y discusión por parte de los comisionados.**

**3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

**3.3.1. INVEGA SUSTENATM 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg.**

Expediente : 20020729, 20020731, 20020732, 20020734 y 20020735  
Radicado : 2015040170, 2015040171, 2015040173 2015040174 y 2015040175  
Fecha : 2015/01/04  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada Jeringa Prellenada contiene: palmitato de paliperidona equivalente a paliperidona en 25 mg/ 0,25mL; 50 mg /0,5mL; 75 mg / 0,75 mL; 100 mg / 1 mL y 150 mg / 1,5 mL

Forma farmacéutica: Suspensión de liberación prolongada

Indicaciones: Invega Sustenna™ se indica para el tratamiento de la esquizofrenia y para la prevención de la recurrencia de los síntomas de la esquizofrenia.

Contraindicaciones: Invega Sustenna™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier componente de la formulación. Debido a que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, Invega Sustenna™ está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la risperidona.

Advertencias especiales y precauciones especiales para su uso:

- Síndrome Neuroléptico Maligno.
- Disquinesia tardía.
- Intervalo QT.
- Hiperglucemia.
- Hipotensión ortostática.
- Convulsiones.
- Pacientes geriátricos con demencia
- Enfermedad de Parkinson y demencias con Cuerpos de Lewy.
- Priapismo.
- Regulación de la temperatura corporal.
- Efecto antiemético.
- Administración: Se debe tener cuidado a fin de evitar la inyección inadvertida de Invega Sustenna™ en un vaso sanguíneo.

Posología: El inicio recomendado de Invega Sustenna™ es con una dosis de 150 mg el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides. La dosis mensual posterior recomendada es de 75 mg; ésta puede ser aumentada o disminuida en el rango de 25 a 150mg en base a la tolerabilidad individual del paciente y/o a la eficacia. Después de la segunda dosis, las dosis mensuales pueden ser administradas en músculo deltoides o en el glúteo. Se puede realizar el ajuste de la dosis de mantenimiento en forma mensual. Al realizar los ajustes de las dosis, se debe considerar las características de liberación prolongada de Invega

Sustenna™ ya que el efecto completo del ajuste de la dosis podría no ser evidente por varios meses.

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:

- Nuevas Indicaciones
- información para prescribir e inserto en la versión Enero 5 de 2015 para los productos de la referencia.

Nuevas Indicaciones: Invega Sustenna® se indica para el tratamiento de la esquizofrenia y para la prevención de la recurrencia de los síntomas de la esquizofrenia.

Invega Sustenna® está indicado para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como complemento de los antidepresivos y estabilizadores del estado animo

**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:

- Nuevas Indicaciones
- Información para prescribir e inserto en la versión Enero 5 de 2015

Nuevas Indicaciones: Invega Sustenna® se indica para el tratamiento de la esquizofrenia y para la prevención de la recurrencia de los síntomas de la esquizofrenia.

Invega Sustenna® está indicado para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como complemento de los antidepresivos y estabilizadores del estado animo

### 3.3.2. PERJETA 420 mg

Expediente : 20060320  
Radicado : 2014075173 / 2015038058  
Fecha : 27/03/2015

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 420 mg de pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría D).

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias: Disfunción ventricular izquierda: Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental CLEOPATRA, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento  $\geq 50\%$ ; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a  $< 50\%$  durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta  $> 360$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es  $< 40\%$  o del 40%-45% y se asocia con una disminución  $\geq 10$  puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido

aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla. (Del registro)

**Dosificación y Grupo Etario:** Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un ensayo validado.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

**Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:**

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m<sup>2</sup>. Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m<sup>2</sup>.

**Vía de Administración:** Infusión I.V.

**Interacciones:** Un subestudio en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra no mostró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacológicas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y

alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

**Efectos Adversos:** La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.400 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos.

A continuación se resume las reacciones adversas (RA) registradas en el ensayo clínico fundamental Cleopatra, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel y se comparó con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. Dado que Perjeta se utiliza con Herceptin y docetaxel, es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** Fatiga, astenia, edema periférico, inflamación de la mucosa, pirexia.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Alopecia, erupción cutánea, onicopatía, Prurito, sequedad cutánea

**Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril

**Trastornos del sistema nervioso:** Neuropatía periférica, cefalea, Disgeusia, Neuropatía sensitiva periférica, mareos

**Trastornos musculo-esquelético y de tejido conjuntivo:** Mialgias, artralgias

**Infecciones e infestaciones:** Infección de las vías respiratorias superiores, rinofaringitis

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Disnea

**Trastorno del metabolismo y de la nutrición:** Hiporexia

**Trastornos oculares:** Lagrimeo

**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio

La seguridad de Perjeta en los estudios de fase I y II concordó generalmente con la observada en el ensayo CLEOPATRA, aunque la incidencia y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si pertuzumab se administraba como monoterapia o concomitantemente con el antineoplásico o los antineoplásicos estudiados. Diarrea, alopecia y neutropenia fueron las reacciones adversas observadas con más frecuencia (>50%) con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute (NCI-CTCAE, versión 3) que se registraron con mayor frecuencia (>10%) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se registraron en <10% de los pacientes del grupo de Perjeta.

Infecciones e infestaciones: Paroniquia (3,5% en el grupo que recibió placebo y 7,1% en el de Perjeta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Derrame pleural (5,8% en el grupo de placebo y 5,2% en el de Perjeta).

Trastornos cardíacos: Disfunción del ventrículo izquierdo (8,3% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta incluida disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo (ICC) (1,8% en el grupo de placebo y 1,0% en el de Perjeta).

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad (5,0% en el grupo de placebo y 6,4% en el de Perjeta).

Hipersensibilidad al fármaco (3,8% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015000486 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.11, para continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Quedando la solicitud de la siguiente manera:

- Nuevas indicaciones:

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que no hayan recibido tratamiento previo con un antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o precoz (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o carboplatino.

- Nuevas Advertencias y precauciones

Disfunción ventricular izquierda:

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental de fase III CLEOPATRA en pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI Insuficiencia cardíaca

congestiva) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel.

No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

En pacientes bajo tratamiento neoadyuvante (estudio NEOSPHERE), la incidencia de DVI fue mayor en los grupos tratados con Perjeta que en el grupo tratado con Herceptin y docetaxel. Se observó un aumento de la incidencia de reducción de la FEVI en pacientes tratadas con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel; la FEVI se recuperó hasta alcanzar valores  $\geq 50\%$  en todas las pacientes.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento  $\geq 50\%$ ; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a  $\leq 50\%$  durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta  $>360$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente en el tratamiento del cáncer metastásico y cada 6 semanas en el tratamiento neoadyuvante) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es  $<40\%$  o del  $40\%-45\%$  y se asocia con una disminución  $\geq 10$  puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

- Posología y forma de administración:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2- positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un análisis validado.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, la prueba se debe realizar en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre el desempeño del ensayo y la interpretación, favor consultar los insertos de los ensayos de pruebas de HER2 validados.

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

Con el fin de prevenir errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento a preparar y administrar es Perjeta.

La terapia con Perjeta sólo debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Posología y administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:

Cáncer de mama metastásico:

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos.

Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/m<sup>2</sup>.

Los medicamentos deberán ser administrados secuencialmente. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden administrarse en cualquier orden. Cuando el paciente recibe docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin (trastuzumab). Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de cada infusión con Perjeta y antes del inicio de cualquier infusión subsecuente de Herceptin o docetaxel.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Perjeta, Herceptin y docetaxel deben administrarse como se ha indicado (para el cáncer de mama metastásico) como parte de uno de los siguientes regímenes:

- ✓ Durante 3 ciclos después del tratamiento con FEC
- ✓ Durante 4 ciclos antes del tratamiento con FEC
- ✓ Durante 6 ciclos con carboplatino (no se recomienda aumentar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m<sup>2</sup>).

Después del tratamiento quirúrgico, los pacientes deben recibir terapia adyuvante con Herceptin hasta concluir 1 año de tratamiento.

No hay pruebas suficientes para recomendar la administración concomitante de una antraciclina con Perjeta.

Duración del tratamiento:

Cáncer de mama metastásico:

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del régimen elegido

#### Dosis retrasadas u olvidadas:

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de Perjeta en infusión I.V. de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión I.V. de 30-60 minutos.

#### Modificación de la dosis:

Debe suspenderse la administración de Perjeta si se interrumpe el tratamiento con Herceptin.

En el cáncer metastásico, si se suspende el docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

En cuanto a Herceptin, no se recomienda disminuir la dosis.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de docetaxel y de otros antineoplásicos.

#### Reacciones relacionadas con la infusión:

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de Perjeta puede reducirse o interrumpirse.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, la infusión debe suspenderse inmediatamente

#### Disfunción ventricular izquierda:

Retírese la administración de Perjeta y Herceptin durante un mínimo de 3 semanas:

- Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cae hasta  $< 40\%$ ;
- en caso de una FEVI del 40-45% asociada con a un descenso  $\geq 10\%$  respecto al valor previo de tratamiento.

La administración de Perjeta y Herceptin puede restablecerse cuando la FEVI sea de nuevo  $>45\%$  o del 40-45% asociada con un descenso  $<10\%$  respecto al valor previo de tratamiento.

Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo después de unas 3 semanas, se considerará firmemente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que los beneficios se estimen superiores a los riesgos para el paciente

- Aprobación de información para prescribir e inserto actualizado a Agosto de 2014 (CDS 4.0)

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

### 3.3.3. NEUROBION® DC 10000

Expediente : 20039245  
Radicado : 2014114149/ 2015041062  
Fecha : 2014/09/09 - 07/04/2015  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 mL contiene:

Solución 1: Tiamina clorhidrato 100 mg  
Solución 1: Piridoxina clorhidrato 100 mg  
Solución 2: Cianocobalamina 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineurítico.

Contraindicaciones: (Del registro) Ninguna conocida.

Precauciones y advertencias: La administración de mega dosis de piridoxina se ha relacionado con la presentación de síndromes neuropáticos, los cuales revierten al suspender el tratamiento. No se administre a niños menores de doce (12) años. Este producto contiene alcohol bencílico, por el que no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia, ni en recién nacidos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015003960 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.5, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia.

-Modificación de Indicaciones:

Neurobion DC 10000: Antineurítico, coadyuvante en analgesia

Neurobion Inyectable: Neuropatías secundarias a deficiencia de Vitaminas B1, B6 y B12 y coadyuvante en analgesia.

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

### 3.3.4. PRIVIGEN 10% (20 g/200 mL)

Expediente : 20014501  
Radicado : 2014078804/2015041575  
Fecha : 2014/07/01/2015/04/07  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada 200 mL de solución inyectable contiene proteína humana (inmunoglobulina G (IGG) >98%) 20 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015003655 generado por concepto

del Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.3, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia en lo que se refiere a:

- Modificación de Indicaciones
- Inserto fecha de revisión mayo de 2013

-Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:
  - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
  - inmunodeficiencia común variable
  - inmunodeficiencia combinada grave
  - síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

- Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki
  - Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)

Alotrasplante de médula\_ósea

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación “Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica en niños y adolescentes”.

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto fecha de revisión mayo de 2013, para el producto de la referencia.**

### 3.3.5. DIPROGENTA® CREMA DERMATOLÓGICA

Expediente : 20078892  
Radicado : 2014076276

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Fecha : 2014/06/25  
Fecha CR : 2015/03/04  
Titular : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos

Composición: Cada 100 g de crema contiene 0,064 g de betametasona dipropionato equivalente a 0.05 g de betametasona base, gentamicina sulfato equivalente a 0.1 g de gentamicina

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Pendiente por asignar.

Contraindicaciones: Pendiente por asignar.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones propuestas por el interesado y la Información para prescribir versión 012010 allegada para el producto de la referencia.

Indicaciones: Afecciones inflamatorias de la piel, causadas por gérmenes sensibles a la Gentamicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, micóticas o virales de la piel.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

**Indicaciones:** Afecciones inflamatorias de la piel, causadas por gérmenes sensibles a la Gentamicina.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, micóticas o virales de la piel.

### 3.3.6. ZINTERGIA 100 mg

Expediente : 19931778  
Radicado : 2015047018  
Fecha : 2015/04/17  
Interesado : Novamed S.A  
Fabricante : CI Farmacapsulas S.A.

Composición: Cada capsula contiene Amantadina clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Prevención y tratamiento de infecciones respiratorias por virus de influenza y coadyuvante en el manejo de la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, lactancia, pacientes con antecedentes de epilepsia o úlcera gastroduodenal. Adminístrese con precaución a pacientes con arteriosclerosis cerebral. El tratamiento no debe ser interrumpido bruscamente

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 las nuevas indicaciones para el producto de la referencia:

-Nuevas indicaciones: Prevención y tratamiento de infecciones respiratorias por virus de influenza y coadyuvante en el manejo de la enfermedad de Parkinson. Trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, parkinsonismo medicamentoso.

**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:** Prevención y tratamiento de infecciones respiratorias por virus de influenza y coadyuvante en el manejo de la enfermedad de Parkinson. Trastornos de movimiento extrapiramidales inducidos por medicamentos.

**3.3.7. ERLINIZ® 10mg TABLETAS RECUBIERTAS  
ERLINIZ® 20mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20036562-20077443  
Radicado : 2015050938-2015050946  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A  
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A

#### Composición:

Cada tableta contiene escitalopram 10 mg  
Cada tableta contiene escitalopram 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antidepresivo. Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída. Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia. Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Tratamiento de los trastornos depresivos mayores en pacientes pediátricos con edades entre 12 a 17 años de edad.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Dosificación

- Información para prescribir Versión 1.0. Fecha de la revisión 02 Abril de 2015 e Inserto Versión 1.0. Fecha de la revisión 02 Abril de 2015

#### Nuevas indicaciones:

Antidepresivo. Depresión mayor. Trastorno de ansiedad social (fobia social). Trastorno de ansiedad generalizado. Trastorno obsesivo-compulsivo. Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

#### Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes,
- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO)
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT
- Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y Lactancia  
Embarazo: Escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.  
Lactancia: Se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

#### Nuevas Precauciones y Advertencias:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

#### Ansiedad paradójica:

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

#### Convulsiones/epilepsia:

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

#### Manía:

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca.

#### Diabetes:

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales.

#### Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

#### Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto,

al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

#### Acatisia/inquietud psicomotora:

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

#### Hiponatremia:

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

#### Hemorragia:

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y

productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado

ECT (tratamiento de electrochoque):

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico:

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como Sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento:

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitations, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son auto limitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria:

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

#### Prolongación del intervalo QT:

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día.

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluida Torsade de Pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardíaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram.

20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP2C19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.

Hierba de San Juan:

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas”

Nueva Dosificación: “Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento.

Suspensión del Tratamiento:

Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg.

Adultos:

Depresión mayor:

La dosis recomendada es de 10 mg (una tableta de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios.

Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia:

Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social (fobia social):

La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral.

**Trastorno de ansiedad generalizada:**

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

**Trastorno obsesivo-compulsivo:**

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

**Niños:**

Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Ancianos:**

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos.

**Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida ( $CL_{CR}$  menor a 30 mL/min).

#### Insuficiencia hepática:

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida.

#### Metabolizadores lentos:

Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

**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**
- **Modificación de Dosificación**
- **Información para prescribir Versión 1.0. Fecha de la revisión 02 Abril de 2015 e Inserto Versión 1.0. Fecha de la revisión 02 Abril de 2015**

#### Nuevas indicaciones:

**Antidepresivo. Depresión mayor. Trastorno de ansiedad social (fobia social). Trastorno de ansiedad generalizado. Trastorno obsesivo-compulsivo. Trastorno de pánico con o sin agorafobia.**

#### Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes,**
- **Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO)**
- **Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida.**
- **Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado**

- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT
- Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y Lactancia  
Embarazo: Escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.  
Lactancia: Se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

#### Nuevas Precauciones y Advertencias:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

#### Ansiedad paradójica:

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

#### Convulsiones/epilepsia:

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

#### Manía:

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca.

#### Diabetes:

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales.

**Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:**

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositor, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

**Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico:**

La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida,

y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

#### **Acatisia/inquietud psicomotora:**

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

#### **Hiponatremia:**

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

#### **Hemorragia:**

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipyridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado

#### **ECT (tratamiento de electrochoque):**

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

#### **Síndrome serotoninérgico:**

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como Sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonos e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto

ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

**Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento:**

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son auto limitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

**Cardiopatía coronaria:**

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

**Prolongación del intervalo QT:**

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día.

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluida Torsade de Pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

Si los pacientes con enfermedad cardiaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardiaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram.

20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP2C19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.

#### Hierba de San Juan:

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas”

**Nueva Dosificación:** “Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento.

#### Suspensión del Tratamiento:

Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg.

**Adultos:**

**Depresión mayor:**

La dosis recomendada es de 10 mg (una tableta de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios.

Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

**Trastorno de pánico con o sin agorafobia:**

Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

**Trastorno de ansiedad social (fobia social):**

La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral.

**Trastorno de ansiedad generalizada:**

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

**Trastorno obsesivo-compulsivo:**

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios. Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

**Niños:**

Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Ancianos:**

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos.

**Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida ( $CL_{CR}$  menor a 30 mL/min).

**Insuficiencia hepática:**

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida.

**Metabolizadores lentos:**

Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de

**tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.**

### **3.3.8. AGGLAD OFTENÓ®**

Expediente : 19924045  
Radicado : 2015034889-2015051209  
Fecha : 2015/03/20-2015/04/24  
Interesado : Laboratorios Sophia de Colombia LTDA  
Fabricante : Laboratorios Sophia S.A de C.V

Composición: cada mL de solución oftálmica contiene tartrato de brimonidina 2mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Para el tratamiento de la presión intraocular postoperatoria en pacientes sometidos a trabeculoplastia laser.

Contraindicaciones: En cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa, ya que el tartrato de brimonidina tiene efectos mínimos sobre la presión arterial y la hemodinámica cardiopulmonar. No deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

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
- Inserto Versión 01–2014 / IPP Versión 01- 2014

Nuevas Indicaciones:

El tartrato de brimonidina es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular de pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular. El

tartrato de brimonidina es un agonista alfa selectivo, al reducir la presión intraocular es similar al timolol al 0.5% y superior al betaxolol al 0.25%. Cuando se utiliza en combinación con fármacos beta-bloqueadores, tiene efecto hipotensor similar al de la pilocarpina. Es eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular que se desarrolla después de cirugía ocular, iridotomía y trabeculoplastia con láser de argón

**Nuevas Contradicciones:** El tartrato de brimonidina está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa.

El tartrato de brimonidina no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.”

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

### 3.3.9. OTICAINA FORTE SOLUCION OTICA

Expediente : 20078109  
Radicado : 2014068868  
Fecha : 06/09/2014  
Interesado : Grupo de Registro de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada mL contiene 10000 UI de polimixina B sulfato equivalente a polimixina b, 3.75 mg de neomicina sulfato equivalente a neomicina y 40 mg de lidocaína clorhidrato monohidrato equivalente a lidocaína clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución otica

Indicaciones: Afecciones inflamatorias del oído producidas por gérmenes sensibles a la polimixina y a la neomicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, fúngicas y virales del oído.

El Grupo de Registro de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y contraindicaciones, ya que un vez revisada la base de datos se encuentra incluido en Normas Farmacológicas mas no se han aprobado formalmente las indicaciones y contraindicaciones para la composición allegada, en el mercado se encuentra el mismo producto panotil con la misma composición con RS INVIMA 2009M-0009902

**Nuevas Indicaciones:**

Otitis externa aguda y crónica producida por gérmenes sensibles a la polimixina y a al neomicina. Forunculosis y afecciones eccematosas con ausencia de impétigo del conducto auditivo externo.

**Nuevas Contraindicaciones y advertencias:**

Hipersensibilidad a algunos de sus componentes, lesiones tuberculosas, fungosas y virales de oído.

**Nuevas Precauciones:**

Debe suspender el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación.

Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, al igual que todos los productos que contiene corticoides, debe usarse solo cuando las indicaciones han sido bien establecidas, por periodos cortos y no en superficie amplias.

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

**- Indicaciones:**

**Otitis externa aguda y crónica producida por gérmenes sensibles a la polimixina y a al neomicina. Forunculosis y afecciones eccematosas con ausencia de impétigo del conducto auditivo externo.**

**- Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a algunos de sus componentes, lesiones tuberculosas, fúngicas y virales de oído. Perforación timpánica**

**- Precauciones y advertencias:**

**Debe suspender el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación.**

**Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, al igual que todos los productos que contiene corticoides, debe usarse solo cuando las indicaciones han sido bien establecidas, por periodos cortos y no en superficie amplias.**

### **3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**

#### **3.4.1. XGEVA® 120 mg / 1,7 mL**

Expediente : 20052945  
Radicado : 2015036185  
Fecha : 25/03/2015  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombiana S.A.

Composición: Cada frasco ampolla contiene: Denosumab 120 mg/1.7 mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Xgeva indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis ósea de tumores sólidos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento. Hipocalcemia grave sin tratar. Embarazo y lactancia.

Advertencias y Precauciones:

Hipocalcemia: en estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico. La

hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva. Se requiere una complementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. En el postmercado se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio. se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar el tratamiento con Xgeva. Se recomienda instituir una vigilancia clínica de los niveles de calcio en aquellos pacientes predispuestos a padecer hipocalcemia. Infecciones en piel. En estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis. Osteonecrosis mandibular (ONM). Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés u ONM por sus siglas en español) en pacientes tratados con denosumab, predominantemente en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos. Los pacientes que desarrollan osteonecrosis mandibular en los ensayos clínicos presentaron factores de riesgo conocidos de ONM que involucra procedimientos dentales invasivos (como por ejemplo: extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, corticoesteroides, inhibidores de angiogénesis, radioterapia de cabeza y el cuello). En pacientes con patologías dentales o mandibulares activas se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con Xgeva.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Durante el tratamiento con Xgeva debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. Los pacientes que puedan tener o desarrollar ONM durante el tratamiento con Xgeva deben ser tratados por un dentista o cirujano maxilofacial. En estos pacientes, la cirugía dental extensiva para tratar ONM puede empeorar su estado. Se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual antes de prescribir Xgeva en pacientes con factores de riesgo inevitables de desarrollar ONM, y en pacientes que han desarrollado ONM durante el tratamiento con Xgeva. Se reportaron casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado que estaban recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONM fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo 60 mg cada 6 meses. Fármacos con el mismo ingrediente activo. Xgeva contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en Prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con Xgeva no deben recibir Prolia.

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

- Modificación en Precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto e información para prescribir versión CDS12/IP107

### Nuevas Advertencias y Precauciones

#### Hipocalcemia:

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva. Se requiere una complementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con Xgeva. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min) o recibiendo diálisis.

En el postmercado se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio.

#### Infecciones de piel:

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

#### Osteonecrosis mandibular (ONJ):

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

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con Xgeva y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (P.Ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Xgeva en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con Xgeva, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con Xgeva, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ.

Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con Xgeva.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con Xgeva deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal.

En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con Xgeva, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

#### Fractura Femoral Atípica:

Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva. Con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocantérea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con Xgeva, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos

síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Fármacos con el mismo ingrediente activo:

Xgeva contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en Prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con XgevA no deben recibir Prolia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Xgeva en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres el evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con Xgeva.

El AUC a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos *Cynomolgus* hembras.

En un estudio con monos *Cynomolgus* a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de AUC hasta 10 veces más altas que las dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos *Cynomolgus* a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de AUC hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia:

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Reacciones Adversas:

Datos de Estudios Clínicos:

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000
Muy rara	< 1/10,000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común Común	Hipocalcemia <sup>1</sup> Hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro	Osteonecrosis mandibular <sup>1</sup> Fractura femoral atípica

Osteonecrosis mandibular (ONJ):

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con malignización avanzada involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1.8% de los pacientes en el grupo con Xgeva (exposición mediana de 12.0 meses; rango 0.1 – 40.5) y 1.3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyó una extensión en la fase de tratamiento con Xgeva (exposición mediana general de 14.9 meses; rango 0.1 – 67.2). La incidencia ajustada

paciente –año de ONJ confirmado fue de 1.1% durante el primer año de tratamiento y de 4.1% de ahí en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20.6 meses (rango: 4 - 53).

Datos de Postmercadeo:

Hipocalcemia Grave:

Se han reportado casos graves, e incluso fatales de hipocalcemia sintomática.

Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

Dolor musculo-esquelético

Se ha reportado dolor musculo-esquelético, incluyendo casos graves.

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

- **Modificación en Precauciones y advertencias.**
- **Inserto e Información para prescribir versión CDS12/IPI07**

## Nuevas Advertencias y Precauciones

**Hipocalcemia:**

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva. Se requiere una complementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con Xgeva. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min) o recibiendo diálisis.

En el postmercado se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio.

#### **Infecciones de piel:**

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

#### **Osteonecrosis mandibular (ONJ):**

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con Xgeva y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (P.Ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Xgeva en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con Xgeva, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con Xgeva, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ.

Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con Xgeva.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con Xgeva deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal.

En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con Xgeva, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

#### Fractura Femoral Atípica:

Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva. Con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocanterea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con Xgeva, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

#### Fármacos con el mismo ingrediente activo:

Xgeva contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en Prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con Xgeva no deben recibir Prolia.

#### Embarazo y Lactancia:

##### Embarazo:

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Xgeva en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres el evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con Xgeva.

El AUC a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos *Cynomolgus* hembras.

En un estudio con monos *Cynomolgus* a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de AUC hasta 10 veces más altas que las dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), no hubo

evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos *Cynomolgus* a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de AUC hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

#### Lactancia:

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

#### Reacciones Adversas:

#### Datos de Estudios Clínicos:

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	$\geq 1$ en 10
Común	$\geq 1$ en 100 y $< 1$ en 10
No común	$\geq 1$ en 1,000 y $< 1$ en 100
Rara	$\geq 1$ en 10,000 y $< 1$ en 1,000
Muy rara	$< 1/10,000$

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común Común	Hipocalcemia <sup>1</sup> Hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro	Osteonecrosis mandibular <sup>1</sup> Fractura femoral atípica

### Osteonecrosis mandibular (ONJ):

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con malignización avanzada involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1.8% de los pacientes en el grupo con Xgeva (exposición mediana de 12.0 meses; rango 0.1 – 40.5) y 1.3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyó una extensión en la fase de tratamiento con Xgeva (exposición mediana general de 14.9 meses; rango 0.1 – 67.2). La incidencia ajustada paciente –año de ONJ confirmado fue de 1.1% durante el primer año de tratamiento y de 4.1% de ahí en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20.6 meses (rango: 4 - 53).

### Datos de Postmercado:

#### Hipocalcemia Grave:

Se han reportado casos graves, e incluso fatales de hipocalcemia sintomática.

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

#### Dolor musculo-esquelético

Se ha reportado dolor musculo-esquelético, incluyendo casos graves.

### 3.4.2 TAZROBIDA

**TAZROBIDA POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN  
INYECTABLE 4 g / 0,5 g**

Expediente : 20010685/20010686  
Radicado : 2015041869 / 2015041867  
Fecha : 2014/10/08  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

**Composición:**

- Cada vial para reconstituir a solución inyectable contiene piperacilina sódica equivalente a piperacilina 2 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0.25g
- Cada vial contiene piperacilina sódica equivalente a piperacilina 4 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0.5 g

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos aeróbicos y anaeróbicos susceptibles a piperacilina / tazobactam o piperacilina:

Adultos: infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto urinario, infecciones intra-abdominales, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia bacteriana, infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis posparto y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), neutropenia febril en combinación con un aminoglicósido, infecciones óseas y articulares, infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios gram-positivos / gram-negativos).

Niños: neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglicósido, infección intra-abdominal en niños de 2 años o mayores.

Infecciones de piel y tejido blando no complicadas y complicadas que incluye: celulitis, abscesos cutáneos, infecciones en pie diabético/ isquémico causadas por microorganismos resistentes a la piperacilina y staphylococcus aureus productor de  $\beta$ -lactamasas.

Contraindicaciones: Pacientes con historia de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores de betalactamasa.

Advertencia: puede ocasionar colitis pseudomembranosa.

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
- Información para prescribir e inserto: versión: 03 Fecha: Octubre 22 de 2014

#### Nuevas Contraindicaciones:

Piperacilina/tazobactam está contraindicado en:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos beta lactámicos (p. ej. cefalosporinas, monobactam o carbapenem).

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones graves de hipersensibilidad:

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes beta lactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y a otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea [incluyendo shock]) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam.

Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas tales como Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica en pacientes que reciben Piperacilina/Tazobactam. Los

pacientes que desarrollen rash cutáneo, deberían ser monitoreados. Si las lesiones progresan se debe discontinuar la Piperacilina/Tazobactam

#### Colitis pseudomembranosa:

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender piperacilina/tazobactam.

#### Súper infecciones:

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar súper infecciones.

#### Leucopenia y neutropenia:

Se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

#### Sangrado:

En algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico e establecer el tratamiento adecuado.

#### Convulsiones:

Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

#### Hipocalcemia:

Puede presentarse hipocalcemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos.

#### Sodio:

Este medicamento contiene 54 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

**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**
- **Información para prescribir e inserto: versión: 03 Fecha: Octubre 22 de 2014**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Piperacilina/tazobactam está contraindicado en:**  
**Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.**  
**Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos beta lactámicos (p. ej. cefalosporinas, monobactam o carbapenem).**

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones:**

##### **Prescripción antibiótica adecuada:**

**La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.**

##### **Reacciones graves de hipersensibilidad:**

**Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes beta lactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y a otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea [incluyendo shock]) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam.**

**Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.**

#### **Reacciones cutáneas:**

Se han reportado reacciones cutáneas tales como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica en pacientes que reciben Piperacilina/Tazobactam. Los pacientes que desarrollen rash cutáneo, deberían ser monitoreados. Si las lesiones progresan se debe discontinuar la Piperacilina/Tazobactam

#### **Colitis pseudomembranosa:**

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender piperacilina/tazobactam.

#### **Súper infecciones:**

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar súper infecciones.

#### **Leucopenia y neutropenia:**

Se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

#### **Sangrado:**

En algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico e establecer el tratamiento adecuado.

#### **Convulsiones:**

Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

#### **Hipocalcemia:**

Puede presentarse hipocalcemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos.

**Sodio:**

**Este medicamento contiene 54 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.**

**3.4.3. GILENYA 0.5<sup>®</sup> mg CÁPSULA DURA**

Expediente : 20032912  
Radicado : 2015044540  
Fecha : 13/04/2015  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 0.5 mg de fingolimod (como clorhidrato)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Gilenya<sup>®</sup> está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

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 la modificación de precauciones y advertencias y evaluación de inserto versión 2014-PSB/GLC-0735-s de 12 de febrero de 2015.

Nuevas advertencias y precauciones:

Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, Accidente Cerebro Vascular, Falla Cardíaca Descompensada (clase III / IV), Bloqueo Aurículo - Ventricular, Prolongación del intervalo QT, uso concomitante con antiarrítmicos clases IA y III. Monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.

Se debe efectuar un ECG en todos los pacientes antes de la primera dosis y al final del período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora durante el período de observación de 6 horas. Idénticas recomendaciones valen si la terapia se interrumpe uno o más días durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o más de 7 días

durante la tercera o la cuarta semana de tratamiento, o más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento. Si se manifiestan síntomas relacionados con la bradiarritmia después de la administración, o en caso de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es el valor mínimo posterior a la administración o inferior a 45 latidos por minuto, se debe mantener al paciente en observación hasta que los síntomas o signos se resuelvan y, si fuera necesario, se debe instaurar un tratamiento adecuado. Si el ECG de las 6 horas revela un intervalo QTc  $\geq 500$  ms, habrá que monitorizar al paciente durante la noche hasta el día siguiente. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Gilenya. □Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Gilenya tampoco debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues la bradicardia importante puede ser mal tolerada en estos pacientes.

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc  $> 470$  ms [mujeres] o  $> 450$  ms [varones]), ni en pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT (p.ej., hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del QT). □El uso de Gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. □Si se tiene previsto el tratamiento en pacientes que presentan los factores de riesgo susodichos, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de determinar cuál es la monitorización más adecuada (que debe durar toda la noche) para el inicio del tratamiento.

Por lo general, Gilenya no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (se dispone de escasa experiencia y la disminución puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular). Ante la posibilidad de administrar Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o una monitorización adecuada para iniciar el tratamiento (la cual debe durar toda la noche).

La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo en el curso de 6 horas el primer día de administración. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

Se requiere cautela a la hora de administrar Gilenya con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (como los corticoesteroides). Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. Es posible administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda vacunar al paciente contra el VZV y postergar un mes el tratamiento con Gilenya para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

**Infección:** La cifra de linfocitos es baja durante la terapia con Gilenya y hasta dos meses después de la finalización de ésta. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia y en los dos meses posteriores a la misma. En caso de infección grave, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento y de volver a sopesar los riesgos y los beneficios antes de reanudarlo. Tras la comercialización de Gilenya se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica. Es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento.

**Edema macular:** Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Se recomienda una exploración oftalmológica 3–4 meses después de iniciar el tratamiento con Gilenya, y también antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo en los pacientes propensos. Si aparece un edema macular, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas durante los seis meses precedentes). Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas de disfunción hepática. Debe suspenderse el tratamiento si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): Si se sospecha un SEPR, se deberá retirar el tratamiento con Gilenya.

Debido a la semivida prolongada del natalizumab y de la teriflunomida, se debe tener precaución cuando se sustituya un tratamiento con natalizumab o con teriflunomida por Gilenya. No se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya después del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

Embarazo: No se recomienda durante la gestación, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia: No se recomienda durante la lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

La población para el análisis de la seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y de un ensayo clínico de fase III comparativo con tratamiento activo efectuados en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.

Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron Gilenya (en dosis de 0,5 o 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En la base de datos conjunta de ambos estudios, las reacciones adversas más graves registradas con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (registradas con una incidencia  $\geq 10\%$ ) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y

dorsalgia. Los acontecimientos adversos registrados con una incidencia superior al 1% (con Gilenya 0,5 mg) que llevaron a interrumpir el tratamiento eran elevaciones de la ALT (2,2%).

En el estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón  $\beta$ -1a, de 1 año de duración, en el que participaron 849 pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, las reacciones adversas al fingolimod fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo (teniendo en cuenta la diferente duración de los estudios).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

La Tabla 1 presenta la frecuencia de reacciones adversas observadas durante el análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=773 %	Fingolimod 0,5 mg N=783 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
<b>Infecciones</b>			
Gripe	65 (8,4)	89 (11,4)	Muy frecuente
Sinusitis	64 (8,3)	85 (10,9)	Muy frecuente
Bronquitis	35 (4,5)	64 (8,2)	Frecuente
Herpes zóster	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
Pitiriasis versicolor	3 (0,4)	14 (1,8)	Frecuente
Neumonía	1 (0,1)	7 (0,9)	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia	7 (0,9)	20 (2,6)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	175 (22,6)	192 (24,5)	Muy frecuente
Mareos	65 (8,4)	69 (8,8)	Frecuente
Migraña (jaqueca)	28 (3,6)	45 (5,7)	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)	0 (0,0)	0 (0,0)	Raro*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	74 (9,6)	99 (12,6)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Astenia	6 (0,8)	15 (1,9)	Frecuente
<b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b>			
Dorsalgia	69 (8,9)	78 (10,0)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Eccema	15 (1,9)	21 (2,7)	Frecuente
Prurito	17 (2,2)	21 (2,7)	Frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Aumento de enzimas hepáticas (elevaciones de ALT, γ-GT, AST)	32 (4,1)	119 (15,2)	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Tos	87 (11,3)	96 (12,3)	Muy frecuente
Disnea	54 (7,0)	71(9,1)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa	19 (2,5)	33 (4,2)	Frecuente
Edema macular	3 (0,4)	4 (0,5)	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	28 (3,6)	63 (8,0)	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Linfocitopenia	2 (0,3)	53 (6,8)	Frecuente
Leucocitopenia	1 (0,1)	17 (2,2)	Frecuente

\*No notificada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición al fingolimod estimada en alrededor de 10 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

### Infecciones:

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya. Se registraron infecciones graves en el 1,6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod y en el 1,4% de los pacientes del grupo del placebo.

Se han descrito muy ocasionalmente casos mortales de infección por el VZV con la coadministración prolongada de corticoesteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiple, pero no se ha podido establecer una relación causal entre el tratamiento concomitante y el desenlace mortal. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo.

Ha habido casos muy esporádicos de otras infecciones herpéticas con desenlaces mortales. No obstante, no se ha confirmado su relación de causalidad con Gilenya.

Tras la comercialización se han notificado casos de infecciones criptocócicas, entre ellos, casos aislados de meningitis criptocócica.

#### Edema macular:

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) y en el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o desaparecía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es casi del 20% en los pacientes con antecedentes de uveítis y del 0,6% en los pacientes sin tales antecedentes).

Gilenya no ha sido estudiado en pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gilenya) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe prever que los pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus sean más propensos a padecer edema macular.

#### Bradiarritmia:

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca se observó 4-5 horas después de la ingestión de la primera dosis, y con Gilenya 0,5 mg se registraron disminuciones de la frecuencia cardíaca media, a juzgar por el pulso, de 8 latidos por minuto. La segunda dosis puede provocar una pequeña disminución adicional.

En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón  $\alpha$ -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg.

Tras la comercialización de Gilenya se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y con resolución espontánea, ocurridos durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya. Los pacientes se recuperaban espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos como después de la comercialización de Gilenya eran en general transitorios, asintomáticos y se resolvían en las 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no necesitó intervención médica, en los ensayos clínicos, uno de los pacientes del grupo de 0,5 mg recibió isoprenalina para tratar un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz de tipo I).

Durante la comercialización de Gilenya, en las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito sucesos aislados de inicio tardío tales como asistolia transitoria y muerte por causa desconocida. La comedición o las enfermedades preexistentes funcionaban como factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Gilenya es dudosa.

#### Presión sanguínea:

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo.

#### Función hepática:

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones séricas de ALT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ) e igual o superior al quíntuple de dicho límite ( $\geq 5 \times \text{LSN}$ ), respectivamente, en comparación con las cifras de 1,9% y 0,9% obtenidas en el grupo del placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en el curso de 6-9 meses. Las cifras de ALT se normalizaron en los dos meses posteriores a la retirada de Gilenya aproximadamente. En los pocos pacientes que tuvieron elevaciones de ALT  $\geq 5 \times \text{LSN}$  y continuaron recibiendo Gilenya, las cifras de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses.

#### Sistema respiratorio:

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosidependientes leves del FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron el primer mes y después permanecieron estables. Al mes 24, la reducción con respecto a los valores iniciales, expresada en porcentaje del FEV1 teórico, fue del 2,7% con 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% con el placebo; esta diferencia desapareció después de suspender el tratamiento. En el caso de la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron del 3,3% con 0,5 mg de fingolimod y del 2,7% con el placebo.

#### Episodios vasculares:

En los ensayos clínicos de fase III, se han descrito casos esporádicos de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya (1,25 o 5,0 mg). También se han comunicado casos esporádicos de ictus hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y tras la comercialización de Gilenya, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas:

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante la comercialización de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, pudiendo ser linfomas linfocíticos B o T. Su relación con Gilenya sigue siendo dudosa.

**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 Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión 2014-PSB/GLC-0735-s de 12 de febrero de 2015**

**Nuevas advertencias y precauciones:**

**Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, Accidente Cerebro Vascular, Falla Cardíaca Descompensada (clase III / IV), Bloqueo Aurículo - Ventricular, Prolongación del intervalo QT, uso concomitante con antiarrítmicos clases IA y III. Monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.**

**Se debe efectuar un ECG en todos los pacientes antes de la primera dosis y al final del período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora durante el período de observación de 6 horas. Idénticas recomendaciones valen si la terapia se interrumpe uno o más días durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o más de 7 días durante la tercera o la cuarta semana de tratamiento, o más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento. Si se manifiestan síntomas relacionados con la bradiarritmia después de la administración, o en caso de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es el valor mínimo posterior a la administración o inferior a 45 latidos por minuto, se debe mantener al paciente en observación hasta que los síntomas o signos se resuelvan y, si fuera necesario, se debe instaurar un tratamiento adecuado. Si el ECG de las 6 horas revela un intervalo QTc  $\geq 500$  ms, habrá que monitorizar al paciente durante la noche hasta el día siguiente. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la**

primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Gilenya. □ Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Gilenya tampoco debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues la bradicardia importante puede ser mal tolerada en estos pacientes.

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc >470 ms [mujeres] o >450 ms [varones]), ni en pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT (p.ej., hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del QT). □ El uso de Gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. □ Si se tiene previsto el tratamiento en pacientes que presentan los factores de riesgo susodichos, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de determinar cuál es la monitorización más adecuada (que debe durar toda la noche) para el inicio del tratamiento.

Por lo general, Gilenya no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (se dispone de escasa experiencia y la disminución puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular). Ante la posibilidad de administrar Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o una monitorización adecuada para iniciar el tratamiento (la cual debe durar toda la noche).

La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo en el curso de 6 horas el primer día de administración. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

Se requiere cautela a la hora de administrar Gilenya con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (como los corticoesteroides). Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. Es posible administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda vacunar al paciente contra el VZV y postergar un mes el tratamiento con Gilenya para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

**Infección:** La cifra de linfocitos es baja durante la terapia con Gilenya y hasta dos meses después de la finalización de ésta. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia y en los dos meses posteriores a la misma. En caso de infección grave, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento y de volver a sopesar los riesgos y los beneficios antes de reanudarlo. Tras la comercialización de Gilenya se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica. Es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento.

**Edema macular:** Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Se recomienda una exploración oftalmológica 3–4 meses después de iniciar el tratamiento con Gilenya, y también antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo en los pacientes propensos. Si aparece un edema macular, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas durante los seis meses precedentes). Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas de disfunción hepática. Debe suspenderse el tratamiento si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa.

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR):** Si se sospecha un SEPR, se deberá retirar el tratamiento con Gilenya.

Debido a la semivida prolongada del natalizumab y de la teriflunomida, se debe tener precaución cuando se sustituya un tratamiento con natalizumab o con teriflunomida por Gilenya. No se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya después del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

**Embarazo:** No se recomienda durante la gestación, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

**Lactancia:** No se recomienda durante la lactancia.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Resumen del perfil toxicológico:**

La población para el análisis de la seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y de un ensayo clínico de fase III comparativo con tratamiento activo efectuados en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.

Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron Gilenya (en dosis de 0,5 o 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En la base de datos conjunta de ambos estudios, las reacciones adversas más graves registradas con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (registradas con una incidencia  $\geq 10\%$ ) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. Los acontecimientos adversos registrados con una incidencia superior al 1% (con Gilenya 0,5 mg) que llevaron a interrumpir el tratamiento eran elevaciones de la ALT (2,2%).

En el estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón  $\beta$ -1a, de 1 año de duración, en el que participaron 849 pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, las reacciones adversas al

fingolimod fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo (teniendo en cuenta la diferente duración de los estudios).

**Resumen tabulado de reacciones adversas:**

La Tabla 1 presenta la frecuencia de reacciones adversas observadas durante el análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas**

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=773 %	Fingolimod 0,5 mg N=783 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
<b>Infecciones</b>			
Gripe	65 (8,4)	89 (11,4)	Muy frecuente
Sinusitis	64 (8,3)	85 (10,9)	Muy frecuente
Bronquitis	35 (4,5)	64 (8,2)	Frecuente
Herpes zóster	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
Pitiriasis versicolor	3 (0,4)	14 (1,8)	Frecuente
Neumonía	1 (0,1)	7 (0,9)	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia	7 (0,9)	20 (2,6)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	175 (22,6)	192 (24,5)	Muy frecuente
Mareos	65 (8,4)	69 (8,8)	Frecuente
Migraña (jaqueca)	28 (3,6)	45 (5,7)	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)	0 (0,0)	0 (0,0)	Raro*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	74 (9,6)	99 (12,6)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Astenia	6 (0,8)	15 (1,9)	Frecuente
<b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b>			
Dorsalgia	69 (8,9)	78 (10,0)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Eccema	15 (1,9)	21 (2,7)	Frecuente
Prurito	17 (2,2)	21 (2,7)	Frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Aumento de enzimas hepáticas (elevaciones de ALT, γ-GT, AST)	32 (4,1)	119 (15,2)	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Tos	87 (11,3)	96 (12,3)	Muy frecuente
Disnea	54 (7,0)	71(9,1)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa	19 (2,5)	33 (4,2)	Frecuente
Edema macular	3 (0,4)	4 (0,5)	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	28 (3,6)	63 (8,0)	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Linfocitopenia	2 (0,3)	53 (6,8)	Frecuente
Leucocitopenia	1 (0,1)	17 (2,2)	Frecuente

\*No notificada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición al fingolimod estimada en alrededor de 10 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

## Infecciones:

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya. Se registraron infecciones graves en el 1,6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod y en el 1,4% de los pacientes del grupo del placebo.

Se han descrito muy ocasionalmente casos mortales de infección por el VZV con la coadministración prolongada de corticoesteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiple, pero no se ha podido establecer una relación causal entre el tratamiento concomitante y el desenlace mortal. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo.

Ha habido casos muy esporádicos de otras infecciones herpéticas con desenlaces mortales. No obstante, no se ha confirmado su relación de causalidad con Gilenya.

Tras la comercialización se han notificado casos de infecciones criptocócicas, entre ellos, casos aislados de meningitis criptocócica.

**Edema macular:**

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) y en el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o desaparecía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es casi del 20% en los pacientes con antecedentes de uveítis y del 0,6% en los pacientes sin tales antecedentes).

Gilenya no ha sido estudiado en pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gilenya) duplicó la incidencia de edema macular. Por

consiguiente, cabe prever que los pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus sean más propensos a padecer edema macular.

#### **Bradiarritmia:**

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca se observó 4-5 horas después de la ingestión de la primera dosis, y con Gilenya 0,5 mg se registraron disminuciones de la frecuencia cardíaca media, a juzgar por el pulso, de 8 latidos por minuto. La segunda dosis puede provocar una pequeña disminución adicional.

En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón  $\beta$ -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg.

Tras la comercialización de Gilenya se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y con resolución espontánea, ocurridos durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya. Los pacientes se recuperaban espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos como después de la comercialización de Gilenya eran en general transitorios, asintomáticos y se resolvían en las 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no necesitó intervención médica, en los ensayos clínicos, uno de los pacientes del grupo de 0,5 mg recibió isoprenalina para tratar un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz de tipo I).

Durante la comercialización de Gilenya, en las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito sucesos aislados de inicio tardío tales como asistolia transitoria y muerte por causa desconocida. La comedición o las enfermedades preexistentes funcionaban como factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Gilenya es dudosa.

#### Presión sanguínea:

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo.

#### Función hepática:

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones séricas de ALT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ) e igual o superior al quintuple de dicho límite ( $\geq 5 \times \text{LSN}$ ), respectivamente, en comparación con las cifras de 1,9% y 0,9% obtenidas en el grupo del placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en el curso de 6-9 meses. Las cifras de ALT se normalizaron en los dos meses posteriores a la retirada de Gilenya aproximadamente. En los pocos pacientes que tuvieron elevaciones de  $\text{ALT} \geq 5 \times \text{LSN}$  y continuaron recibiendo Gilenya, las cifras de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses.

#### Sistema respiratorio:

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosidependientes leves del FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron el primer mes y después permanecieron estables. Al mes 24, la reducción con respecto a los valores iniciales, expresada en porcentaje del FEV1 teórico, fue del 2,7% con 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% con el placebo; esta diferencia desapareció después de suspender el tratamiento. En el caso de la

**DLCO, las reducciones al mes 24 fueron del 3,3% con 0,5 mg de fingolimod y del 2,7% con el placebo.**

**Episodios vasculares:**

**En los ensayos clínicos de fase III, se han descrito casos esporádicos de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya (1,25 o 5,0 mg). También se han comunicado casos esporádicos de ictus hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y tras la comercialización de Gilenya, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.**

**Linfomas:**

**Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante la comercialización de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, pudiendo ser linfomas linfocíticos B o T. Su relación con Gilenya sigue siendo dudosa.**

**3.4.4. EPAMIN 100 mg CAPSULAS  
EPAMIN SUSPENSIÓN**

Expediente : 30051-20040082  
Radicado : 2015048733-2014048734  
Fecha : 2015/04/21  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de fenitoina sódica y cada 100 mL contiene fenitoina 2.5 g

Forma farmacéutica: Cápsulas y suspensión

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a

delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. (Del registro)

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto y la información para prescribir CDS versión 9.0 de abril 23 de 2014 modificación de contraindicaciones conforme a lo indicado en el Acta No. 12 de 2014 numeral 3.6.1 quedando de la siguiente manera:

**Nuevas Contraindicaciones:** La fenitoina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoina, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

**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**
- **Inserto y la información para prescribir CDS versión 9.0 de abril 23 de 2014**

**Nuevas Contraindicaciones:** La fenitoina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoina, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el

**tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.**

### 3.4.5. ILARIS®

Expediente : 20059178  
Radicado : 2015048927  
Fecha : 2015/04/21  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene Canakinumab 150 mg

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto, Declaración sucinta y la información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0674-s de 27 de febrero de 2014 modificación de contraindicaciones conforme a lo indicado en el Acta No. 12 de 2014 numeral 3.6.1 quedando de la siguiente manera:

Nuevas contraindicaciones:

#### Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

#### Tratamiento de AIJIS

- No se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris.

No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón  $\gamma$  (IGRA) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

#### Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL1).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas

#### Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris

## Neutrocitopenia

Se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento

## Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJIS)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJIS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJIS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJIS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

## Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

En los estudios de larga duración que se realizaron sin enmascaramiento y con aumento de la dosis, se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección de las vías respiratorias altas), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg u 8 mg/kg que en los otros grupos posológicos.

## Anomalías de laboratorio

### AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

**Tabla 1** Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I		Parte II	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=60 n (%)	Placebo N=50 n (%)			
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección (p. ej., rinoфарингитис, infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Reacción en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

\* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

## Anomalías de laboratorio (AIJIS)

### Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos  $\leq 0,8 \times$  límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

### ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $> 3 \times$  límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). A la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 1,2% de los pacientes con artritis gotosa que recibieron tratamiento con Ilaris en los estudios clínicos

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia quedando así:

### Nuevas Contraindicaciones:

#### Infecciones

**Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.**

### Tratamiento de AIJIS

- No se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón  $\gamma$  (IGRA) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

### Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL1).

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas

## Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris

## Neutrocitopenia

Se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento

## Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJIS)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJIS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJIS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJIS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

## Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

En los estudios de larga duración que se realizaron sin enmascaramiento y con aumento de la dosis, se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección de las vías

respiratorias altas), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg u 8 mg/kg que en los otros grupos posológicos.

### Anomalías de laboratorio

### AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró llaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de llaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

**Tabla 1** Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I		Parte II	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=60 n (%)	Placebo N=50 n (%)			
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección (p. ej., rinoфарингитис, infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Reacción en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

\* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

## Anomalías de laboratorio (AIJIS)

### Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos  $\leq 0,8 \times$  límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ( $< \text{LIN}$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

## ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $>3 \times$  límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). A la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 1,2% de los pacientes con artritis gotosa que recibieron tratamiento con Ilaris en los estudios clínicos

En cuanto al inserto, declaración sucinta e información para prescribir la Sala considera que el interesado debe retirar de las indicaciones la siguiente expresión, por cuanto puede generar confusión: "... adecuado administrar repetidamente tandas de tratamiento con corticosteroides. También se ha demostrado que Ilaris reduce la frecuencia de crisis posteriores".

### 3.4.6. TOBI PODHALER 28 mg, POLVO PARA INHALACION (CAPSULA DURA)

Expediente : 20034176  
Radicado : 2015051133  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene Tobramicina 28 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de las infecciones pulmonares por pseudomona aeruginosa en pacientes con fibrosis quística (FQ) de seis años en adelante

Contraindicaciones: en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tobramicina o a algún aminoglucósido.

Advertencias y Precauciones: En pacientes en los que se ha confirmado o se sospecha una disfunción auditiva o vestibular (la toxicidad puede manifestarse por vértigo, ataxia, mareos o acúfenos). En estos pacientes se debe pensar en realizar una evaluación

audiológica y vigilar las concentraciones séricas de tobramicina. En casos de ototoxicidad se debe interrumpir temporalmente la administración de tobi podhaler.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación del ítem de reacciones adversas en el resumen del perfil toxicológico y de la información para prescribir declaración sucinta 2014-PSB/GLC-0732-s del 26 de febrero de 2015 e inserto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Se ha evaluado la seguridad de Tobi Podhaler en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de Tobi Podhaler, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días de medicación (112 mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes que recibieron Tobi Podhaler y de 209 pacientes tratados con Tobi® (solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó Tobi Podhaler con Tobi durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de Tobi Podhaler como en el de Tobi, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con Tobi Podhaler y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego Tobi Podhaler a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, Tobi Podhaler se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, la clase de reacciones adversas (RA) más frecuente fue la de trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Tanto en el grupo de Tobi Podhaler como en el de Tobi, las RA más frecuentes (por término preferido) fueron la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo comparativo con placebo del estudio EVOLVE, la incidencia total de reacciones adversas fue más baja en el grupo de Tobi Podhaler que en el del placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente notificó acontecimientos adversos relacionados con hipoacusia. Durante las pruebas audiológicas programadas se determinó que dos pacientes presentaban reducciones significativas de la capacidad auditiva (definida como una disminución de 10-15 dB en al menos dos frecuencias consecutivas o de 20 dB o más en una sola frecuencia). En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del

conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (TOBI Podhaler) y el 15,6% (TOBI) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio. Cuatro pacientes del grupo tratado con TOBI Podhaler mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de hipoacusia importante. Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de TOBI Podhaler y 2 pacientes del grupo de TOBI (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de la fibrosis quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las incidencias de broncoespasmo fueron similares entre los grupos de TOBI Podhaler, TOBI y el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el placebo (26,5%) que entre los tratados con TOBI Podhaler (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos fue mayor en el grupo de TOBI Podhaler (48%) que en el de TOBI (31%). Doce pacientes (4%) tratados con TOBI Podhaler abandonaron el estudio EAGER debido a episodios de tos, de los cuales cinco tuvieron tos como un acontecimiento adverso aislado, frente a dos pacientes (1%) en el grupo de TOBI. La tos asociada a TOBI Podhaler fue más frecuente durante la fase de medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del estudio EAGER (Tabla 1) se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER (TOBI Podhaler comparado con TOBI, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de aparato, órgano o sistema	TOBI Podhaler (N=308)	TOBI (N=209)	Categoría de frecuencia
Término preferido del MedDRA	% de pacientes	% de pacientes	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Disfonía	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor bucofaríngeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestia torácica	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de la garganta	4,5	1,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Náuseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias altas	6,8	8,6	Frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	Frecuente
Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	6,8	8,1	Frecuente
Glucemia elevada	2,9	0,5	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente

Clase de aparato, órgano o sistema	TOBI Podhaler (N=308)	TOBI (N=209)	Categoría de frecuencia
Término preferido del MedDRA	% de pacientes	% de pacientes	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y sin ella)

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (Tobi Podhaler 1,6%, TOBI 0,5%; frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como hipoacusia leve a moderada o como agravación de la hipoacusia) (Tobi Podhaler 1,0%, TOBI 0,5%, frecuente), acúfenos (TOBI Podhaler 1,9%, TOBI 2,4%; frecuente) y afonía (TOBI Podhaler 1,0%, TOBI 0%, frecuente).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con TOBI Podhaler y 49 que recibieron el placebo, se registraron los siguientes acontecimientos adversos: dolor faringolaríngeo (10,9% con Tobi Podhaler frente a 0% con el placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3% con TOBI Podhaler frente a 0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino; y disgeusia (6,5% con Tobi Podhaler frente a 2,0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos gastrointestinales.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI Podhaler. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”.

Malestar general.

Cambio de coloración del esputo.

**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 Reacciones Adversas**
- **Inserto e Información para prescribir declaración sucinta 2014-PSB/GLC-0732-s del 26 de febrero de 2015**

**Nuevas reacciones adversas:**

**Resumen del perfil toxicológico:**

Se ha evaluado la seguridad de Tobi Podhaler en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de Tobi Podhaler, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días de medicación (112 mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes que recibieron Tobi Podhaler y de 209 pacientes tratados con Tobi® (solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó Tobi Podhaler con Tobi durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de Tobi Podhaler como en el de Tobi, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con Tobi Podhaler y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego Tobi Podhaler a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, Tobi Podhaler se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, la clase de reacciones adversas (RA) más frecuente fue la de trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Tanto en el grupo de Tobi Podhaler como en el de Tobi, las RA más frecuentes (por término preferido) fueron la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo comparativo con placebo del estudio EVOLVE, la incidencia total de reacciones adversas fue más baja en el grupo de Tobi Podhaler que en el del placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente notificó acontecimientos adversos relacionados con hipoacusia. Durante las pruebas audiológicas programadas se determinó que dos pacientes presentaban reducciones significativas de la capacidad auditiva (definida como una disminución de 10-15 dB en al menos dos frecuencias consecutivas o de 20 dB o más en una sola frecuencia). En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (TOBI Podhaler) y el 15,6% (TOBI) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas

alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio. Cuatro pacientes del grupo tratado con TOBI Podhaler mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de hipoacusia importante. Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de TOBI Podhaler y 2 pacientes del grupo de TOBI (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de la fibrosis quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las incidencias de broncoespasmo fueron similares entre los grupos de TOBI Podhaler, TOBI y el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el placebo (26,5%) que entre los tratados con TOBI Podhaler (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos fue mayor en el grupo de TOBI Podhaler (48%) que en el de TOBI (31%). Doce pacientes (4%) tratados con TOBI Podhaler abandonaron el estudio EAGER debido a episodios de tos, de los cuales cinco tuvieron tos como un acontecimiento adverso aislado, frente a dos pacientes (1%) en el grupo de TOBI. La tos asociada a TOBI Podhaler fue más frecuente durante la fase de medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del estudio EAGER (Tabla 1) se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas.

**Tabla 2** Reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER (TOBI Podhaler comparado con TOBI, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de aparato, órgano o sistema Término preferido del MedDRA	TOBI Podhaler (N=308) % de pacientes	TOBI (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Disfonía	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor bucofaríngeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestia torácica	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de la garganta	4,5	1,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Náuseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias altas	6,8	8,6	Frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	Frecuente
Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	6,8	8,1	Frecuente
Glucemia elevada	2,9	0,5	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>			

Clase de aparato, órgano o sistema	TOBI Podhaler (N=308)	TOBI (N=209)	Categoría de frecuencia
Término preferido del MedDRA	% de pacientes	% de pacientes	
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y sin ella)

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (Tobi Podhaler 1,6%, TOBI 0,5%; frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como hipoacusia leve a moderada o como agravación de la hipoacusia) (Tobi Podhaler 1,0%, TOBI 0,5%, frecuente), acúfenos (TOBI Podhaler 1,9%, TOBI 2,4%; frecuente) y afonía (TOBI Podhaler 1,0%, TOBI 0%, frecuente).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con TOBI Podhaler y 49 que recibieron el placebo, se registraron los siguientes acontecimientos adversos: dolor faringolaríngeo (10,9% con Tobi Podhaler frente a 0% con el placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3% con TOBI Podhaler frente a 0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino; y disgeusia (6,5% con Tobi Podhaler frente a 2,0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos gastrointestinales.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI Podhaler. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”.

Malestar general.  
Cambio de coloración del esputo.

### 3.4.7. TOBI® SOLUCION PARA NEBULIZACION 300 mg/5 mL

Expediente : 20054910  
Radicado : 2015051138

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla contiene Tobramicina 300 mg

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones: Indicado para el cuidado a largo plazo de los pacientes con fibrosis quística infectados con *P. aeruginosa*. Usada conjuntamente con terapias estándar está indicado para mejorar la función pulmonar, reducción de la carga bacteriana y mantener en salud los pacientes con fibrosis quística infectados con *P. aeruginosa*.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a conocida a cualquier aminoglucósido. algunos aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando son administrados a una mujer embarazada. algunos aminoglucósidos atraviesan la placenta y la estreptomycinaha sido asociada con varios informes de sordera total irreversible, bilateral, congénita de niños expuesta in útero. Presenta un potencial inherente para causar ototoxicidad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación del ítem de reacciones adversas en el resumen del perfil toxicológico y de la información para prescribir declaración sucinta 2014-PSB/GLC-0732-s del 26 de febrero de 2015 e inserto.

- Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico:

El perfil toxicológico de TOBI se evaluó en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (que se llevaron a cabo en paralelo), así como en dos estudios sucesivos de seguimiento sin enmascaramiento. En los cuatro estudios, los pacientes recibieron el fármaco del estudio dos veces al día en ciclos de 28 días de medicación y 28 días sin medicación. En los estudios con doble enmascaramiento, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con TOBI o con el placebo. En los estudios sin enmascaramiento, todos los pacientes recibieron TOBI.

Los estudios comparativos con placebo constaban de períodos de tratamiento de 24 semanas y la serie completa de estudios, incluidos los de seguimiento sin enmascaramiento, tuvo una duración de 96 semanas. Un total de 396 pacientes de los 464 que concluyeron uno de los dos estudios de doble enmascaramiento de 24

semanas de duración participaron en los estudios de seguimiento sin enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con TOBI durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

A lo largo de esta serie de estudios, todos los pacientes recibieron el fármaco del estudio además del tratamiento convencional contra la fibrosis quística, el cual se les administró según el criterio de los médicos responsables.

En los dos estudios clínicos paralelos de 24 semanas, comparativos con placebo, 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron TOBI generalmente bien.

En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ), con independencia de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de aparición (TOBI frente a placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5%), fiebre (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), cambio de coloración del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%), disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%), dolor abdominal (12,8% frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%), náuseas (11,2% frente a 16,0%) y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

Las únicas reacciones adversas notificadas con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con TOBI que en el del placebo fueron la disfonía (12,8% y 6,5% con TOBI y el placebo, respectivamente) y acúfenos (3,1% y 0%, respectivamente). La disfonía fue generalmente leve y apareció con mayor frecuencia durante el período en que los pacientes recibían el fármaco del estudio.

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con hipoacusia. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo vestibular, tales como el mareo, fue similar entre los grupos tratados con TOBI o con el placebo. Además, los estudios de TOBI con doble enmascaramiento no identificaron hipoacusia en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento, algunos pacientes tratados con TOBI han comunicado hipoacusia. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con hipoacusia también notificaron acúfenos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

La Tabla 1 compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con una incidencia  $\geq 2\%$  en los pacientes que recibieron TOBI o el placebo, que ocurrieron con una frecuencia más elevada en el grupo de TOBI y se consideraron relacionadas con el fármaco en  $\geq 1\%$  de los pacientes.

Las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 3 Reacciones adversas

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	TOBI Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		TOBI (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Trastorno pulmonar	31,4%	31,3%	Muy frecuente
	Rinitis	34,5%	33,6%	Muy frecuente
	Disfonía	12,8%	6,5%	Muy frecuente
	Cambio de coloración del esputo	21,3%	19,8%	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Malestar general	6,2%	5,3%	Frecuente
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	16,3%	15,3%	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	3,1%	0%	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	4,7%	2,7%	Frecuente

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	TOBI Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		TOBI (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3%	3,3%	Frecuente

La mayor exposición a TOBI durante los dos estudios de seguimiento sin enmascaramiento se acompañó de una incidencia aparentemente mayor de tos productiva y disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar, y de una incidencia aparentemente menor de disfonía. En términos generales, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con las siguientes clases de órgano, aparato o sistema (COS) del MedDRA disminuía a medida que aumentaba la exposición a TOBI:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se clasifican por categorías de trastornos conforme al MedDRA, y dentro de cada categoría, por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del oído y del laberinto:

Hipoacusia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema.

Trastornos del sistema nervioso:

Afonía, disgeusia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Broncoespasmo, dolor bucofaríngeo, aumento de la producción de esputo, dolor torácico.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:  
Disminución del apetito

**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 Reacciones Adversas**
- **Inserto, Información para prescribir y Declaración sucinta 2014-PSB/GLC-0732-s del 26 de febrero de 2015 e**

**Nuevas reacciones adversas**

**Resumen del perfil toxicológico:**

El perfil toxicológico de TOBI se evaluó en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (que se llevaron a cabo en paralelo), así como en dos estudios sucesivos de seguimiento sin enmascaramiento. En los cuatro estudios, los pacientes recibieron el fármaco del estudio dos veces al día en ciclos de 28 días de medicación y 28 días sin medicación. En los estudios con doble enmascaramiento, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con TOBI o con el placebo. En los estudios sin enmascaramiento, todos los pacientes recibieron TOBI.

Los estudios comparativos con placebo constaban de períodos de tratamiento de 24 semanas y la serie completa de estudios, incluidos los de seguimiento sin enmascaramiento, tuvo una duración de 96 semanas. Un total de 396 pacientes de los 464 que concluyeron uno de los dos estudios de doble enmascaramiento de 24 semanas de duración participaron en los estudios de seguimiento sin enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con TOBI durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

A lo largo de esta serie de estudios, todos los pacientes recibieron el fármaco del estudio además del tratamiento convencional contra la fibrosis quística, el cual se les administró según el criterio de los médicos responsables.

En los dos estudios clínicos paralelos de 24 semanas, comparativos con placebo, 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron TOBI generalmente bien.

En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ), con independencia de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de aparición (TOBI frente a

placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5%), fiebre (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), cambio de coloración del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%), disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%), dolor abdominal (12,8% frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%), náuseas (11,2% frente a 16,0%) y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

Las únicas reacciones adversas notificadas con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con TOBI que en el del placebo fueron la disfonía (12,8% y 6,5% con TOBI y el placebo, respectivamente) y acúfenos (3,1% y 0%, respectivamente). La disfonía fue generalmente leve y apareció con mayor frecuencia durante el período en que los pacientes recibían el fármaco del estudio.

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con hipoacusia. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo vestibular, tales como el mareo, fue similar entre los grupos tratados con TOBI o con el placebo. Además, los estudios de TOBI con doble enmascaramiento no identificaron hipoacusia en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento, algunos pacientes tratados con TOBI han comunicado hipoacusia. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con hipoacusia también notificaron acúfenos.

**Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:**

La Tabla 1 compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con una incidencia  $\geq 2\%$  en los pacientes que recibieron TOBI o el placebo, que ocurrieron con una frecuencia más elevada en el grupo de TOBI y se consideraron relacionadas con el fármaco en  $\geq 1\%$  de los pacientes.

Las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 4 Reacciones adversas

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	TOBI Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		TOBI (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Trastorno pulmonar	31,4%	31,3%	Muy frecuente
	Rinitis	34,5%	33,6%	Muy frecuente
	Disfonía	12,8%	6,5%	Muy frecuente
	Cambio de coloración del esputo	21,3%	19,8%	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Malestar general	6,2%	5,3%	Frecuente
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	16,3%	15,3%	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	3,1%	0%	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	4,7%	2,7%	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3%	3,3%	Frecuente

La mayor exposición a TOBI durante los dos estudios de seguimiento sin enmascaramiento se acompañó de una incidencia aparentemente mayor de tos productiva y disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar, y de una incidencia aparentemente menor de disfonía. En términos generales, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con las siguientes clases de

órgano, aparato o sistema (COS) del MedDRA disminuía a medida que aumentaba la exposición a TOBI:

**Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):**

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se clasifican por categorías de trastornos conforme al MedDRA, y dentro de cada categoría, por orden de gravedad decreciente.

**Trastornos del oído y del laberinto:**

Hipoacusia.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Afonía, disgeusia.

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

Broncoespasmo, dolor bucofaríngeo, aumento de la producción de esputo, dolor torácico.

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:**

Disminución del apetito

### 3.4.8. DOMATRA® PLUS

Expediente : 19955361  
Radicado : 2015050565  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Merck Serono

Composición: Cada tableta contiene: acetaminofén 325 mg + tramadol 37.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Hipersensibilidad a los opioides, está contraindicado en caso de intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides y otras drogas sicotrópicas. no debe ser coadministrado en pacientes que reciben IMAOS o los han recibido en los 14 días previos a la indicación del medicamento. Pacientes con insuficiencia hepática.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones. Adicionalmente solicita aprobación de inserto versión 150.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar sí se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidroclicloruro de tramadol (400 mg).

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias le requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar maquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

**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 Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión 150**

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros**

psicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de empleo:**

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg).

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias le requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche

o utilizar maquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

### 3.4.9. CEFEPIME 1 g

Expediente : 19963653  
Radicado : 2015035521  
Fecha : 2015/03/24  
Interesado : Farmalógica S.A.

Composición: Cada vial contiene 1000 mg de cefepime clorhidrato con arginina equivalente a 983 mg de cefepime base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por bacterias susceptibles tanto gram-positivas como gram-negativas incluyendo pseudomonas resistentes. Infecciones respiratorias bajas incluyendo neumonías y bronquitis. Infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario, infecciones de piel y anexos, infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis e infecciones biliares, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones en pacientes neutropénicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia menores de 6 años de edad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de Contraindicaciones, precauciones o advertencias para el producto de la referencia.

-Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia, menores de dos meses de edad. La aparición de cualquier manifestación alérgica exige la interrupción del tratamiento. La colitis pseudomembranosa ha sido

reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo la cefepima, por lo cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento. No atraviesa barrera hematoencefálica. Niños menores de dos meses

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

### 3.4.10. ACIDO IBANDRONICO 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20077544  
Radicado : 2014063029  
Fecha CR : 2015/04/10  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 168, 80 mg de ibandronato monosódico monohidrato equivalentes a 150 mg de ácido ibandronico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia al ácido ibandronico, a cualquiera de los excipientes o a otros bifosfonatos. Pacientes con hipocalcemia no corregida. Puede reducir transitoriamente los valores de calcio sérico. No debe administrarse en períodos de embarazo ni de lactancia

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos se unifique y se de claridad sobre cuáles deben ser las contraindicaciones, precauciones y advertencias para los productos que tienen como principio activo Ácido Ibandronico. En la revisión realizada en las actas se encuentran diversas, por lo que a continuación se enuncia la recopilación de las mismas:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al ácido ibandronico, a cualquiera de los excipientes o a otros bifosfonatos. Pacientes con hipocalcemia no corregida. Puede reducir transitoriamente los valores de calcio sérico. No debe administrarse en períodos de embarazo y lactancia o en menores de 18 años. Inhabilidad para pararse o sentarse durante por lo menos 60 minutos.

**Advertencias:** Riesgo de osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas del fémur. Produce severa irritación de la mucosa gástrica.

**Precauciones:** No se recomienda su uso en pacientes con severo daño renal

**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 los productos con principio activo ácido ibandronico deben quedar así:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al ácido ibandronico, a cualquiera de los excipientes o a otros bifosfonatos. Pacientes con hipocalcemia no corregida. No debe administrarse en períodos de embarazo y lactancia o en menores de 18 años. Insuficiencia renal severa.

**Precauciones y Advertencias:** Riesgo de osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas del fémur. Produce severa irritación de la mucosa gástrica. Puede reducir transitoriamente los valores de calcio sérico. Puede presentarse incapacidad para pararse o sentarse derecho por al menos 60 minutos.

### 3.4.11. NITROFURANTOINA CAPSULAS X 100 mg

Expediente : 20078126  
Radicado : 2014069168  
Fecha CR : 2015/04/10  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición: 100 mg de nitrofurantoina macrocristales

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Antiséptico urinario

Contraindicaciones: Anuria, oliguria o deterioro acentuado de la función renal. Embarazo a término, niños recién nacidos (menores de un mes) debido a la posibilidad de aparición de anemia hemolítica. Pacientes con hipersensibilidad conocida a la nitrofurantoina y en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos consulta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora sobre la posible inclusión en las contraindicaciones, advertencias y precauciones de los riesgos asociados al uso de nitrofurantoina en tratamientos a largo plazo, de presentar hepatotoxicidad y reacciones pulmonares agudas y crónicas. Esta consulta se realiza debido a una solicitud de Registro Sanitario nuevo para el producto Nitrofurantoina Macrocrisales por 100 mg Cápsulas y en base a los reportes e investigaciones realizadas en el tema.

Como precedente cabe mencionar que el producto Macroantina (Nitrofurantoina Macrocrisales) que se comercializa en Colombia, Es también distribuido en los EEUU y en ese país si incluyen en sus contraindicaciones y advertencias lo siguiente:

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica, disfunción hepática, asociada con nitrofurantoina.

Precauciones y advertencias: Reacciones Pulmonares aguda, subagudas o crónicas han sido observadas en pacientes tratados con Nitrofurantoina. Si estas reacciones ocurren, el producto debe ser discontinuado y se deben tomar las medidas pertinentes. Ha habido reportes que las reacciones pulmonares ha contribuido a causar la muerte.

Las reacciones crónicas pulmonares (Neumonitis intersticial difusa o Fibrosis Pulmonar), pueden desarrollarse insidiosamente. Estas reacciones ocurren raramente y generalmente en pacientes que reciben terapia por seis o más meses. Se debe monitorear la condición pulmonar de los pacientes que reciben por un periodo largo de tiempo la terapia. Es necesario evaluar los beneficios de la terapia en contra de los potenciales riesgos asociados.

Es necesario evaluar el riesgo asociado de utilizar nitrofurantoina en terapias a largo tiempo por lo anteriormente expuesto y si esto es aplicable a todas las formas farmacéuticas que se comercializan en Colombia con este principio activo. A su vez pronunciamiento de cómo debe ser la unificación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias para todos los productos que contengan como principio activo Nitrofurantoina.

**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 los productos con principio activo nitrofurantoina macrocristales deben quedar así:

**Contraindicaciones:** Está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica, disfunción hepática, asociada con nitrofurantoina.

**Precauciones y advertencias:** Reacciones Pulmonares aguda, subagudas o crónicas han sido observadas en pacientes tratados con Nitrofurantoina. Si estas reacciones ocurren, el producto debe ser discontinuado y se deben tomar las medidas pertinentes. Ha habido reportes que las reacciones pulmonares ha contribuido a causar la muerte.

Las reacciones crónicas pulmonares (Neumonitis intersticial difusa o Fibrosis Pulmonar), pueden desarrollarse insidiosamente. Estas reacciones ocurren raramente y generalmente en pacientes que reciben terapia por seis o más meses. Se debe monitorear la condición pulmonar de los pacientes que reciben por un periodo largo de tiempo la terapia. Es necesario evaluar los beneficios de la terapia en contra de los potenciales riesgos asociados.

Es necesario evaluar el riesgo asociado de utilizar nitrofurantoina en terapias a largo tiempo por lo anteriormente expuesto y si esto es aplicable a todas las formas farmacéuticas que se comercializan en Colombia con este principio activo. A su vez pronuncionamiento de cómo debe ser la unificación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias para todos los productos que contengan como principio activo Nitrofurantoina.

### 3.4.12. SCANDONEST 3% SIN VASOCONSTRICTOR

Expediente : 49903  
Radicado : 2014113120  
Fecha : 2014/09/05  
Fecha CR : 2015/04/20  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Specialites Septodont S.A. (Septodont S.A.)

Composición: Cada cápsula de 1.8 mL contiene 54 mg de clorhidrato de mepivacaina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anestésico Local.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento en pacientes con porfiria, epilepsia, insuficiencia cardiaca y enfermedad hepática. Adminístrese con precaución a pacientes con miastenia grave, con enfermedad cerebro - espinal y ancianos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones del producto del presente radicado, debido a que no se encuentra ninguna acta donde se acepten las mismas, no solo para el medicamento estudiado sino para ninguno con el mismo principio activo y misma concentración. También se les pide conceptuar sobre la vía de administración.

**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 los productos con principio activo clorhidrato de mepivacaina deben quedar así:

**Indicaciones:** Anestésico local para uso odontológico

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento en pacientes con porfiria, epilepsia, insuficiencia cardiaca y enfermedad hepática.

**Precauciones y Advertencias:** Adminístrese con precaución a pacientes con miastenia grave, con enfermedad cerebro - espinal y ancianos.

Forma farmacéutica: Solución inyectable en carpula

Vía de Administración: Infiltrativa

### 3.4.13. ALDARA 5% CREAM

Expediente : 19943547  
Radicado : 2014023927  
Fecha C.R : 2015/04/09

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

Titular : More Pharma Corporation, S de R.L de C.V.

Composición: Cada 250 mg contiene 12,5 mg de imiquimod

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones: Indicada para el tratamiento tópico genital externo y perianal (condilomata cuminata) en pacientes adultos. “queratosis actínica y carcinoma de células basales”

Contraindicaciones: Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.

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. 28 de 2014, numeral 3.10.2, en el sentido de señalar todas las contraindicaciones, precauciones y advertencias que debe conocer el paciente, teniendo en cuenta el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.6.2, por lo tanto, la propuesta es que las advertencias figuren así:

Contradicciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Precauciones: Durante las lesiones de aplicación del medicamento, debe evitarse el contacto con los ojos, los labios, las fosas nasales y el interior de las orejas, así como en la oclusión de las lesiones en donde se aplicó el medicamento. No se recomienda su aplicación hasta que la piel se encuentre cicatrizada. 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 imiquimod. La zona de piel tratada deberá estar protegida de la exposición al sol. Advertencias: Siempre aplique Aldana crema según las indicaciones de su médico. Aplicar una mayor cantidad de crema en las lesiones o incrementar la frecuencia de la aplicación recomendada por su médico, puede originarle reacciones secundarias importantes en la piel e igualmente, pueden ocurrir signos y síntomas similares a la gripe, incluyendo fatiga, náuseas, fiebre, mialgias, artralgias, y escalofríos, si esto ocurre, consulte inmediatamente con su médico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, deben quedar así:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a Imiquimod o a los componentes de la fórmula.

**Precauciones y Advertencias:** Durante las lesiones de aplicación del medicamento, debe evitarse el contacto con los ojos, los labios, las fosas nasales y el interior de las orejas, y la oclusión de las lesiones en donde se aplicó el medicamento. No se recomienda su aplicación en lesiones abiertas de la piel. Se recomienda el uso de pantallas solares, incluyendo la zona de la piel tratada, y reducir o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial. **Advertencias:** Siempre aplique Aldana crema según las indicaciones de su médico. Aplicar una mayor cantidad de crema en las lesiones o incrementar la frecuencia de la aplicación recomendada por su médico, puede originarle reacciones secundarias importantes en la piel. Pueden ocurrir síntomas similares al resfriado común, si esto sucede consulte inmediatamente a su médico.

**3.4.14. MONOPRIL® 10 mg TABLETAS  
MONOPRIL® 20 mg TABLETAS**

Expediente : 40789 / 40788  
Radicado : 2014048537 / 2015048534  
Fecha : 2015/04/21  
Interesado : Merck S.A. / Bristol Myers Squibb de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene Fosinopril sódico 10 mg - Cada tableta contiene Fosinopril sódico 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la tensión arterial esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años, nefropatías, insuficiencia hepática, hipercalcemia.

El interesado 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:

- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

- Aprobación de la Versión IPP basada en la revisión del 29 de enero de 2015
- Nuevas contraindicaciones:

Monopril® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a fosinopril, otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo pacientes con experiencia de angioedema durante la terapia con otro inhibidor de la ECA) o cualquier otro componente de la formulación de Monopril®.

Monopril® está contraindicado en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Está contraindicado el uso de los productos inhibidores de la ECA que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

- Nuevas Advertencias y Precauciones para su uso:

Reacciones Anafilactoides y Posiblemente Relacionadas:

Presumiblemente debido a que la enzima convertidora de angiotensina es esencial para la degradación de la bradiquinina endógena, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril, están sujetos a una variedad de efectos adversos, desde los relativamente leves, como tos, hasta serios, como los siguientes:

**Angioedema de Cabeza y Cuello:** Angioedema que involucra las extremidades, rostro, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe se ha observado en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Si el angioedema compromete la lengua, glotis o laringe, podría ocurrir la obstrucción de las vías aéreas, lo cual puede ser fatal. La terapia de emergencia, incluyendo, a título enunciativo pero no limitativo, la administración subcutánea de una solución de 1:1000 de epinefrina, debe iniciarse de inmediato. La hinchazón limitada al rostro, membranas mucosas de la boca, labios y extremidades normalmente se ha solucionado al suspender el fosinopril; y algunos casos han requerido terapia médica.

Se ha reportado una mayor incidencia de angioedema en pacientes de la población negra que reciben inhibidores de la ECA comparado con pacientes de la población no negra.

**Angioedema Intestinal:** Se ha reportado angioedema intestinal rara vez en pacientes con inhibidores de ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náusea o vómito); en algunos casos no hubo historia previa de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 fueron normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluyeron tomografía computarizada o ecografía abdominal, o en cirugía, y los síntomas se solucionaron después de dejar de tomar el inhibidor de ECA.

El angioedema intestinal se debe incluir en el diagnóstico diferencial en pacientes que tomaban inhibidores de ECA que presentaron dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: Dos pacientes que siguieron tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros mientras recibían otro inhibidor de ECA, enalapril, sufrieron reacciones anafilactoides que pusieron en peligro su vida. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando el inhibidor de ECA se suspendió temporalmente, pero volvieron a aparecer con la nueva exposición casual. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de ECA sometidos a dichos procedimientos de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante exposición a membranas de diálisis de alto flujo / aféresis de lipoproteínas: Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de diálisis de alto flujo mientras recibían terapia con un inhibidor de la ECA. También se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteína de baja densidad con adsorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamentos.

Neutropenia/Agranulocitosis:

Se ha reportado que los inhibidores de ECA rara vez causan agranulocitosis y depresión de la médula ósea; estos eventos ocurren con mayor frecuencia en pacientes con disfunción renal, en especial si también tienen una enfermedad vascular del colágeno como lupus eritematoso sistémico o escleroderma. En dichos pacientes se debe considerar el monitoreo de los recuentos de los leucocitos.

Hipotensión:

Monopril® se ha asociado rara vez con hipotensión en pacientes hipertensos sin complicaciones. Como en el caso de otros inhibidores de la ECA, lo más probable es que ocurra hipotensión sintomática en pacientes con reducción de sal/volumen como aquellos tratados de manera rigurosa con diuréticos y/o restricción de sal, o aquellos pacientes sometidos a diálisis renal. La reducción del volumen y/o sal se debe corregir antes de iniciar la terapia con fosinopril. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para otras dosis que se pueden administrar sin dificultad después de reponer la sal y/o volumen.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con insuficiencia renal asociada o sin ésta, la terapia con inhibidor de la ECA puede causar hipotensión excesiva, que puede estar asociada con oliguria o azotemia, y rara vez con insuficiencia renal aguda y muerte. En dichos pacientes, la terapia con Monopril® se debe iniciar bajo estricta

supervisión médica; se les debe hacer minucioso seguimiento durante las primeras 2 semanas de tratamiento y siempre que la dosis de fosinopril o diurético aumente. Se debe considerar la reducción de la dosis de diurético en pacientes con presión arterial normal o baja que se han tratado de modo vigoroso con diuréticos o que son hiponatremicos.

La hipotensión en sí misma no es un motivo para suspender fosinopril.<sup>7</sup> Cierta disminución de la presión arterial sistémica es una observación común y deseable luego del inicio del tratamiento con Monopril® en insuficiencia cardiaca. La magnitud de la disminución es mayor al inicio del curso del tratamiento; este efecto se estabiliza al cabo de una semana o dos, y por lo general vuelve a los niveles previos al tratamiento sin una disminución en la eficacia terapéutica.<sup>7</sup>

#### Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal:

Cuando se usa en el embarazo, los inhibidores de ECA pueden causar daño e incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se ha detectado el embarazo, se debe suspender Monopril® lo antes posible.

El uso de inhibidores de ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia neonatal del cráneo, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. También se ha reportado oligohidramnios, presumiblemente resultante de la disminución de la función renal fetal; el oligohidramnios en este contexto se ha asociado con contracturas fetales de las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se ha reportado prematuridad, retardo en el desarrollo intrauterino y ducto arterioso patente.

Más recientemente, también se ha reportado prematuridad, ducto arterioso patente y otras malformaciones cardiacas estructurales, así como malformaciones neurológicas, luego de la exposición limitada al primer trimestre del embarazo. Cuando las pacientes se embarazan, los médicos deben desplegar todos los esfuerzos para suspender el uso de Monopril® lo antes posible.

Rara vez (probablemente con una frecuencia menor de un caso en cada mil embarazos), no se encontrará ninguna alternativa a los inhibidores de la ECA. En estos casos raros, se debe informar a las madres de los peligros potenciales para el feto, y se deben realizar exámenes ecográficos en serie para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, se debe suspender Monopril®, a menos que se considere que salva la vida de la madre. La prueba de contracción con tensión (CST), una prueba sin tensión (NST), o determinación del perfil biofísico (BPP) pueden ser

apropiados, dependiendo de la semana de embarazo. Sin embargo, los pacientes y médicos deben estar conscientes de que el oligohidramnios tal vez no aparezca hasta después de que el feto ha sufrido daño irreversible.

Los infantes con historial de exposición in utero a inhibidores de la ECA se deben observar minuciosamente para detectar hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si ocurre oliguria, se debe dirigir la atención a apoyar la presión arterial y la perfusión renal. Se puede requerir transfusión de intercambio o diálisis como un medio de revertir la hipotensión y/o sustitución para la función renal alterada. Fosinopril se dializa muy poco de la circulación de adultos por hemodiálisis y diálisis peritoneal. No hay ninguna experiencia con ningún procedimiento para retirar fosinopril de la circulación neonatal.

Cuando se administró fosinopril a ratas preñadas a dosis de alrededor de 80 a 250 veces (en una base de mg/kg), la dosis máxima humana recomendada, se observaron tres malformaciones orofaciales similares y un feto con situs inversus entre las crías. En conejas preñadas, no se observaron efectos teratogénicos de fosinopril en los estudios a dosis de hasta 25 veces (por mg/kg) la dosis máxima humana recomendada.

#### Insuficiencia Hepática:

Rara vez los inhibidores de la ECA han estado asociados con un síndrome que empieza con ictericia colestásica, se convierte en necrosis hepática fulminante y (a veces) lleva a la muerte. El mecanismo de este síndrome no se entiende. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o aumentos marcados de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir seguimiento médico apropiado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS): Hay evidencia que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskireno incrementan el riesgo de hipotensión, hipocalemia, y disminuyen la función renal (incluyendo falla renal aguda). No es recomendado el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través del uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskireno.

Los Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Disfunción Renal: En pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en un riñón o en ambos riñones puede ocurrir el aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina sérica durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA. Estos aumentos por

lo general son reversibles luego de suspender la terapia. En dichos pacientes, la función renal se debe monitorear durante las primeras semanas de terapia.

Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad vascular renal preexistente aparente desarrollan aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica, por lo general, menores o transitorios, cuando se administra fosinopril de manera concomitante con un diurético. Es más probable que este efecto ocurra en pacientes con disfunción renal preexistente. Puede ser necesaria la reducción de la dosificación de Monopril®.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

**Disfunción Hepática:** Los pacientes con disfunción hepática podrían desarrollar niveles elevados de fosinopril en plasma. En un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica o biliar, la depuración total aparente de fosinoprilato del cuerpo disminuyó, y la AUC en plasma se duplicó aproximadamente.

**Hipercalemia:** Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Los pacientes en riesgo de desarrollo de hipercalemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y aquellos que usan diuréticos ahorradores de potasio concomitantes, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio, u otros fármacos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo, heparina).

**Tos:** Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. De manera característica, la tos es persistente y no productiva, y se soluciona después de la suspensión de la terapia. La tos inducida por los inhibidores de la ECA se debe considerar parte del diagnóstico diferencial de la tos.

**Cirugía/Anestesia:** En pacientes sometidos a cirugía o bajo anestesia con agentes que producen hipotensión, fosinopril pueden aumentar la respuesta hipotensora.

**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, así:

- **Nuevas Contraindicaciones:**

**Monopril® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a fosinopril, otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo pacientes con experiencia de angioedema durante la terapia con otro inhibidor de la ECA) o cualquier otro componente de la formulación de Monopril®.**

**Monopril® está contraindicado en el embarazo.**

**Está contraindicado el uso de los productos inhibidores de la ECA que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.**

- **Nuevas Advertencias y Precauciones para su uso:**

**Reacciones Anafilactoides y Posiblemente Relacionadas:**

**Presumiblemente debido a que la enzima convertidora de angiotensina es esencial para la degradación de la bradiquinina endógena, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril, están sujetos a una variedad de efectos adversos, desde los relativamente leves, como tos, hasta serios, como los siguientes:**

**Angioedema de Cabeza y Cuello: Angioedema que involucra las extremidades, rostro, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe se ha observado en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Si el angioedema compromete la lengua, glotis o laringe, podría ocurrir la obstrucción de las vías aéreas, lo cual puede ser fatal. La terapia de emergencia, incluyendo, a título enunciativo pero no limitativo, la administración subcutánea de una solución de 1:1000 de epinefrina, debe iniciarse de inmediato. La hinchazón limitada al rostro, membranas mucosas de la boca, labios y extremidades normalmente se ha solucionado al suspender el fosinopril; y algunos casos han requerido terapia médica.**

**Se ha reportado una mayor incidencia de angioedema en pacientes de la población negra que reciben inhibidores de la ECA comparado con pacientes de la población no negra.**

**Angioedema Intestinal: Se ha reportado angioedema intestinal rara vez en pacientes con inhibidores de ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náusea o vómito); en algunos casos no hubo historia previa de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 fueron normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluyeron tomografía computarizada o ecografía abdominal, o en cirugía, y los síntomas se solucionaron después de dejar de tomar el inhibidor de ECA. El angioedema intestinal se debe incluir en el**

diagnóstico diferencial en pacientes que tomaban inhibidores de ECA que presentaron dolor abdominal.

**Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:** Dos pacientes que siguieron tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros mientras recibían otro inhibidor de ECA, enalapril, sufrieron reacciones anafilactoides que pusieron en peligro su vida. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando el inhibidor de ECA se suspendió temporalmente, pero volvieron a aparecer con la nueva exposición casual. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de ECA sometidos a dichos procedimientos de desensibilización.

**Reacciones anafilactoides durante exposición a membranas de diálisis de alto flujo / aféresis de lipoproteínas:** Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de diálisis de alto flujo mientras recibían terapia con un inhibidor de la ECA. También se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteína de baja densidad con adsorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamentos.

#### **Neutropenia/Agranulocitosis:**

Se ha reportado que los inhibidores de ECA rara vez causan agranulocitosis y depresión de la médula ósea; estos eventos ocurren con mayor frecuencia en pacientes con disfunción renal, en especial si también tienen una enfermedad vascular del colágeno como lupus eritematoso sistémico o escleroderma. En dichos pacientes se debe considerar el monitoreo de los recuentos de los leucocitos.

#### **Hipotensión:**

**Monopril®** se ha asociado rara vez con hipotensión en pacientes hipertensos sin complicaciones. Como en el caso de otros inhibidores de la ECA, lo más probable es que ocurra hipotensión sintomática en pacientes con reducción de sal/volumen como aquellos tratados de manera rigurosa con diuréticos y/o restricción de sal, o aquellos pacientes sometidos a diálisis renal. La reducción del volumen y/o sal se debe corregir antes de iniciar la terapia con fosinopril. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para otras dosis que se pueden administrar sin dificultad después de reponer la sal y/o volumen.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con insuficiencia renal asociada o sin ésta, la terapia con inhibidor de la ECA puede causar hipotensión excesiva, que puede estar asociada con oliguria o azotemia, y rara vez con insuficiencia renal aguda y muerte. En dichos pacientes, la terapia con Monopril® se debe iniciar bajo estricta supervisión médica; se les debe hacer minucioso seguimiento durante las primeras 2 semanas de tratamiento y siempre que la dosis de fosinopril o diurético aumente. Se debe considerar la reducción de la dosis de diurético en pacientes con presión arterial normal o baja que se han tratado de modo vigoroso con diuréticos o que son hiponatrémicos.

La hipotensión en sí misma no es un motivo para suspender fosinopril.<sup>7</sup> Cierta disminución de la presión arterial sistémica es una observación común y deseable luego del inicio del tratamiento con Monopril® en insuficiencia cardiaca. La magnitud de la disminución es mayor al inicio del curso del tratamiento; este efecto se estabiliza al cabo de una semana o dos, y por lo general vuelve a los niveles previos al tratamiento sin una disminución en la eficacia terapéutica.<sup>7</sup>

#### Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal:

Cuando se usa en el embarazo, los inhibidores de ECA pueden causar daño e incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se ha detectado el embarazo, se debe suspender Monopril® lo antes posible.

El uso de inhibidores de ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia neonatal del cráneo, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. También se ha reportado oligohidramnios, presumiblemente resultante de la disminución de la función renal fetal; el oligohidramnios en este contexto se ha asociado con contracturas fetales de las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se ha reportado prematuridad, retardo en el desarrollo intrauterino y ducto arterioso patente.

Más recientemente, también se ha reportado prematuridad, ducto arterioso patente y otras malformaciones cardiacas estructurales, así como malformaciones neurológicas, luego de la exposición limitada al primer trimestre del embarazo. Cuando las pacientes se embarazan, los médicos deben desplegar todos los esfuerzos para suspender el uso de Monopril® lo antes posible.

Rara vez (probablemente con una frecuencia menor de un caso en cada mil embarazos), no se encontrará ninguna alternativa a los inhibidores de la ECA. En estos casos raros, se debe informar a las madres de los peligros potenciales para

el feto, y se deben realizar exámenes ecográficos en serie para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, se debe suspender Monopril®, a menos que se considere que salva la vida de la madre. La prueba de contracción con tensión (CST), una prueba sin tensión (NST), o determinación del perfil biofísico (BPP) pueden ser apropiados, dependiendo de la semana de embarazo. Sin embargo, los pacientes y médicos deben estar conscientes de que el oligohidramnios tal vez no aparezca hasta después de que el feto ha sufrido daño irreversible.

Los infantes con historial de exposición in utero a inhibidores de la ECA se deben observar minuciosamente para detectar hipotensión, oliguria e hipercalcemia. Si ocurre oliguria, se debe dirigir la atención a apoyar la presión arterial y la perfusión renal. Se puede requerir transfusión de intercambio o diálisis como un medio de revertir la hipotensión y/o sustitución para la función renal alterada. Fosinopril se dializa muy poco de la circulación de adultos por hemodiálisis y diálisis peritoneal. No hay ninguna experiencia con ningún procedimiento para retirar fosinopril de la circulación neonatal.

Cuando se administró fosinopril a ratas preñadas a dosis de alrededor de 80 a 250 veces (en una base de mg/kg), la dosis máxima humana recomendada, se observaron tres malformaciones orofaciales similares y un feto con situs inversus entre las crías. En conejas preñadas, no se observaron efectos teratogénicos de fosinopril en los estudios a dosis de hasta 25 veces (por mg/kg) la dosis máxima humana recomendada.

#### **Insuficiencia Hepática:**

Rara vez los inhibidores de la ECA han estado asociados con un síndrome que empieza con ictericia colestásica, se convierte en necrosis hepática fulminante y (a veces) lleva a la muerte. El mecanismo de este síndrome no se entiende. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o aumentos marcados de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir seguimiento médico apropiado.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):** Hay evidencia que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskireno incrementan el riesgo de hipotensión, hipocalcemia, y disminuyen la función renal (incluyendo falla renal aguda). No es recomendado el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través del uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskireno.

**Los Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.**

**Disfunción Renal:** En pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en un riñón o en ambos riñones puede ocurrir el aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina sérica durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA. Estos aumentos por lo general son reversibles luego de suspender la terapia. En dichos pacientes, la función renal se debe monitorear durante las primeras semanas de terapia.

**Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad vascular renal preexistente aparente desarrollan aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica, por lo general, menores o transitorios, cuando se administra fosinopril de manera concomitante con un diurético. Es más probable que este efecto ocurra en pacientes con disfunción renal preexistente. Puede ser necesaria la reducción de la dosificación de Monopril®.**

**En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y/o muerte.**

**Disfunción Hepática:** Los pacientes con disfunción hepática podrían desarrollar niveles elevados de fosinopril en plasma. En un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica o biliar, la depuración total aparente de fosinoprilato del cuerpo disminuyó, y la AUC en plasma se duplicó aproximadamente.

**Hipercalemia:** Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Los pacientes en riesgo de desarrollo de hipercalemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y aquellos que usan diuréticos ahorradores de potasio concomitantes, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio, u otros fármacos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo, heparina).

**Tos:** Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. De manera característica, la tos es persistente y no productiva, y se soluciona después de la suspensión de la terapia. La tos inducida por los

**inhibidores de la ECA se debe considerar parte del diagnóstico diferencial de la tos.**

**Cirugía/Anestesia: En pacientes sometidos a cirugía o bajo anestesia con agentes que producen hipotensión, fosinopril pueden aumentar la respuesta hipotensora**

**En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe ajustarlas contraindicaciones a las conceptuadas.**

### **3.4.15. BONVIVA TABLETAS RECUBIERTAS 150 mg**

Expediente : 19962040  
Radicado : 2015050802  
Fecha : 2015/04/24  
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada tableta contiene ibandronato de sodio monohidrato equivalente a ibandronico ácido 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.

Contraindicaciones: pacientes con antecedentes de alergia al ácido ibandronico o 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 Contraindicaciones
- Inserto e IPP Versión del documento que solicita sea aprobado: CDS 11.0 enero 2015

Nuevas Contraindicaciones:

Bonvida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido ibandronico o cualquiera de los excipientes.

Bonvida está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida. Como ocurre en todos los bifosfonatos indicados para el tratamiento de la osteoporosis, la hipocalcemia preexistente ha de corregirse antes de comenzar la administración de Bonvida.

Al igual que ocurre con varios bifosfonatos, Bonviva está contraindicado en pacientes con anomalías del esófago que retrasen el vaciamiento esofágico, como constricciones o la acalasia.

Bonvida está contraindicado en pacientes que no pueden permanecer en posición erecta (sentadas o de pie) durante al menos 60 minutos

#### Nuevas Precacuciones y Advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva es preciso corregir la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todas las pacientes tengan una ingesta suficiente de calcio y de vitamina D.

- Los bisfosfonatos administrados por vía oral pueden causar irritación local de la mucosa de la porción superior del tubo digestivo. Dada la posibilidad de este efecto irritante y de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se procederá con especial precaución cuando Bonviva se administre a pacientes con trastornos activos del tubo digestivo superior (por ejemplo: esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

- En pacientes tratadas con bisfosfonatos orales se han descrito acontecimientos adversos como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, que en algunos casos fueron graves y requirieron la hospitalización; en raras ocasiones se acompañaron de hemorragia o posteriormente se produjo una constricción o perforación esofágica.

El riesgo de graves acontecimientos adversos esofágicos parece ser mayor en las pacientes que no cumplen las pautas posológicas y/o siguen tomando bisfosfonatos orales después de presentar síntomas indicativos de una irritación esofágica. Las pacientes deben prestar especial atención a las pautas posológicas y cumplirlas.

- Los médicos deben estar atentos a cualquier signo o síntoma indicativo de una posible reacción esofágica y advertir, además, a las pacientes que suspendan el tratamiento con Bonviva y soliciten asistencia médica si presentan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis de nueva aparición o empeorada.

- Aunque no se observó un aumento del riesgo en los estudios clínicos controlados, tras la comercialización se han notificado casos de úlceras de estómago o duodeno con la administración de bisfosfonatos orales, en algunos casos graves y con complicaciones.
- Dado que los AINE y los bisfosfonatos se asocian a irritación gastrointestinal, deben extremarse las precauciones cuando se administren simultáneamente con Bonviva.
- Se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría eran pacientes con cáncer sometidas a procedimientos dentales, pero en algunos casos se trataba de pacientes con osteoporosis posmenopáusica u otros diagnósticos. Entre los factores de riesgo conocidos se hallan el diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y trastornos de comorbilidad (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). Los casos notificados han sido en su mayor parte de pacientes tratadas con bisfosfonatos por vía IV, pero en algunas la vía de administración fue la oral.

En pacientes que experimenten ONM durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede empeorar su estado. Para las pacientes que requieran un procedimiento dental, no existen datos que indiquen si la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico debe orientar el plan de tratamiento de cada paciente, que se basará en la evaluación individual de riesgo/ beneficio.

**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 Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto e IPP Versión CDS 11.0 enero 2015**

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Bonvida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido ibandronico o cualquiera de los excipientes.**

**Bonvida está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida. Como ocurre en todos los bisfosfonatos indicados para el tratamiento de la osteoporosis, la hipocalcemia preexistente ha de corregirse antes de comenzar la administración de Bonvida.**

Al igual que ocurre con varios bifosfonatos, Bonviva está contraindicado en pacientes con anomalías del esófago que retrasen el vaciamiento esofágico, como construcciones o la acalasia.

Bonviva está contraindicado en pacientes que no pueden permanecer en posición erecta (sentadas o de pie) durante al menos 60 minutos

#### Nuevas Precacuciones y Advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva es preciso corregir la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todas las pacientes tengan una ingesta suficiente de calcio y de vitamina D.

- Los bisfosfonatos administrados por vía oral pueden causar irritación local de la mucosa de la porción superior del tubo digestivo. Dada la posibilidad de este efecto irritante y de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se procederá con especial precaución cuando Bonviva se administre a pacientes con trastornos activos del tubo digestivo superior (por ejemplo: esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

- En pacientes tratadas con bisfosfonatos orales se han descrito acontecimientos adversos como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, que en algunos casos fueron graves y requirieron la hospitalización; en raras ocasiones se acompañaron de hemorragia o posteriormente se produjo una constricción o perforación esofágica.

El riesgo de graves acontecimientos adversos esofágicos parece ser mayor en las pacientes que no cumplen las pautas posológicas y/o siguen tomando bisfosfonatos orales después de presentar síntomas indicativos de una irritación esofágica. Las pacientes deben prestar especial atención a las pautas posológicas y cumplirlas.

- Los médicos deben estar atentos a cualquier signo o síntoma indicativo de una posible reacción esofágica y advertir, además, a las pacientes que suspendan el tratamiento con Bonviva y soliciten asistencia médica si presentan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis de nueva aparición o empeorada.

- Aunque no se observó un aumento del riesgo en los estudios clínicos controlados, tras la comercialización se han notificado casos de úlceras de

estómago o duodeno con la administración de bisfosfonatos orales, en algunos casos graves y con complicaciones.

- Dado que los AINE y los bisfosfonatos se asocian a irritación gastrointestinal, deben extremarse las precauciones cuando se administren simultáneamente con Bonviva.

- Se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría eran pacientes con cáncer sometidas a procedimientos dentales, pero en algunos casos se trataba de pacientes con osteoporosis posmenopáusica u otros diagnósticos. Entre los factores de riesgo conocidos se hallan el diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y trastornos de comorbilidad (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). Los casos notificados han sido en su mayor parte de pacientes tratadas con bifosfonatos por vía IV, pero en algunas la vía de administración fue la oral.

En pacientes que experimenten ONM durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede empeorar su estado. Para las pacientes que requieran un procedimiento dental, no existen datos que indiquen si la suspensión del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico debe orientar el plan de tratamiento de cada paciente, que se basará en la evaluación individual de riesgo/ beneficio.

### 3.4.16 EPAMIN PARENTERICO 50 mg/mL

Expediente : 24335  
Radicado : 2015048731  
Fecha : 2015/04/21  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada 5mL de la solución estéril contiene 250 mg de fenitoina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoina está contraindicada en la bradicardia sinusal,

bloqueo sinusal-auricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo.

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:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo.

Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome Adams-Stokes.**

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo.

Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

### 3.4.17. STRATTERA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20081604  
Radicado : 2014107713 / 2015040255  
Fecha : 01/04/2015  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición: Cada mL contiene atomoxetina 4 mg en un volumen total de 100 mL

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Tratamiento de hiperactividad y desordenes de la atención

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes.

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs. El tratamiento con IMAOs no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos

causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta dada al requerimiento emitido en Acta 24 de 2014 segunda parte numeral 3.1.5.5, donde se solicitó incluir en el ítem de Precauciones y Advertencias lo relacionado con el riesgo de priapismo. El interesado a la letra indica como respuesta: *“De acuerdo a los estudios clínicos realizados y presentados ante la respetable comisión revisora, el priapismo se presenta como una reacción adversa de prevalencia “rara” con una frecuencia entre  $\geq 1/10.000$  y  $<1/1.000$ , por lo cual no se incluye dentro de la sección Precauciones y Advertencias en el CDS ni del inserto de referencia SPC, así como tampoco en el presentado dentro de la información farmacológica. Consideramos adicionalmente, que el incluir dicha reacción adversa en la sección de Precauciones y Advertencias del inserto, es aumentar la severidad de la misma, teniendo en cuenta su baja prevalencia de acuerdo a los estudios clínicos realizados y presentados y el hecho que esta reacción no ha puesto en riesgo la vida de los pacientes.*

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien la reacción adversa de priapismo es de frecuencia “rara” y esta descrita en el ítem de reacciones adversas, la Sala considera que se debe incluir en el ítem de precauciones y advertencias, ya que puede presentarse en niños y adultos, y puede ser severa y requiere atención médica inmediata.

**3.4.18. OLMETEC HCT 20/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
OLMETEC HCT 40/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19954949/19954951  
Radicado : 2013139405/2014148854  
Fecha : 2014/11/13  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014007410, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.4.9., en el sentido de indicar que no se encontró un número suficiente de casos robustos en la base de datos de seguridad para proponer un cambio tanto en el texto de las Precauciones y Advertencias, como en la Información para Prescribir disponible en este momento. Adicionalmente en la sección de embarazo, la información está disponible para la combinación de productos (olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida) y no para el principio activo aislado olmesartan. Lo anterior teniendo en cuenta que la advertencia para un principio activo aislado podría resultar en la potencial duplicación de datos y malentendidos para los prescriptores y pacientes. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de septiembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente activo o inactivo de la tableta o que son

hipersensibles a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria por el componente Hidroclorotiazida.

Las pacientes que quedan embarazadas deben suspender el uso de Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida lo antes posible, a menos que no se pueda encontrar una alternativa de un fármaco que actúe en el sistema renina-angiotensina

No co-administrar aliskireno con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

##### Pacientes con deficiencia de volumen o sal:

En pacientes con sistema renina-angiotensina activado, como los que tienen deficiencia de volumen y/o sal (p. ej., quienes reciben dosis altas de diuréticos), puede haber hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida.

##### Alteración de la función renal:

En pacientes cuya función renal depende sobre todo de la actividad del sistema renina-angiotensina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se relaciona con azotemia, oliguria o raras veces, insuficiencia renal aguda.

Hay un mayor riesgo de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis arterial renal bilateral (o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional) se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina.

No se recomiendan los diuréticos tiazídicos cuando hay enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden desencadenar azotemia.

##### Enteropatía tipo esprúe:

Se ha informado de diarrea severa, crónica con pérdida de peso sustancial en pacientes que toman Olmesartan Medoxomil, meses o años después del inicio del medicamento. Las biopsias intestinales de los pacientes a menudo demostraron atrofia vellositaria. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con

Olmesartan Medoxomil, descarte otras etiologías. Considere interrumpir Medoxomil-hidroclorotiazida en casos donde no se identifique otra etiología.

#### Insuficiencia hepática:

Las alteraciones menores en el equilibrio de líquido y electrolitos durante el tratamiento con tiazidas pueden desencadenar el coma hepático en pacientes con disfunción hepática o enfermedad hepática progresiva.

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con este antecedente.

#### Lupus eritematoso sistémico:

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

#### Litio:

No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos

#### Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Es probable que en pacientes diabéticos sea necesario hacer ajustes en la insulina o agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante el tratamiento con tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se relaciona con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Es posible que haya hiperuricemia o se desencadene un cuadro franco de gota en algunos sujetos que reciben terapias con tiazidas.

#### Desequilibrio electrolítico:

Como en cualquier paciente que recibe tratamiento diurético, se deben medir los electrolitos séricos a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de líquidos y electrolitos (incluida hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos o síntomas de advertencia del desequilibrio de líquido o electrolitos incluyen sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres,

fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómito.

El uso de diuréticos tiazídicos puede causar hipopotasemia, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, en los que presentan diuresis enérgica, en pacientes con ingesta oral insuficiente de electrólitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés).

Por lo general, la deficiencia de cloro es leve y no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento intermitente y ligero de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos en el metabolismo del calcio.

La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Está demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede causar hipomagnesemia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre el Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho para el grupo de tiazidas

### 3.4.8. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082  
Radicado : 2013151254  
Fecha : 2013/12/18  
Interesado : Medi-Radiopharma Ltda.

Composición: Cada vial contiene tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu (i)- tetrafluoroborato 0,12 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

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 concepto de las advertencias y precauciones reportadas por FDA para el producto Cardio-spect (Tecnecio 99 sestamibi):

Advertencias y precauciones según FDA para Tecnecio 99 sestamibi:

Los pacientes con enfermedad cardiaca o sospecha deben ser monitoreados continuamente y contar con procedimientos médicos aceptados y seguros. No es frecuente que ocurra muerte entre las 4-24 horas posterior al uso de Tecnecio 99 sestamibi, lo cual se asocia a pruebas de estrés cardiovascular.

La inducción farmacológica de estrés cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstricción y eventos cerebrovasculares.

Tecnecio 99 sestamibi esta raramente asociado con alergia severa aguda y reacciones anafilácticas de angioedema y urticaria generalizada. En algunos pacientes los síntomas alérgicos se desarrollan durante la segunda inyección de cardio spect.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre la información de seguridad para los productos con principio activo Tecnecio 99 sestamibi.

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. NIMOTUZUMAB

Radicado : 15055953

Fecha : 02/06/2015

Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo nimotuzumab.

El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual está sobreexpresado en muchos tumores de origen epitelial, con la inclusión de neoplasias de pulmón, próstata, cabeza y cuello, sistema digestivo, cuello de útero y otras.

Desde el 2004, la agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos clasificaron al principio activo nimotuzumab como un “medicamento huérfano” para los gliomas pediátricos. Posteriormente, en el año 2008, se define también como un medicamento huérfano para el cáncer de páncreas.

En la actualidad el nimotuzumab está aprobado en aproximadamente 35 países, para el tratamiento de glioma en adultos y población pediátrica, carcinomas de cabeza y cuello, carcinoma nasofaríngeo, de pulmón (células no pequeñas), el cáncer de cuello uterino y de mama, esófago colorrectal, de páncreas y tumores prostáticos.

En diciembre de 2008, la agencia europea de medicamentos informó que la empresa Oncoscience notificó oficialmente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización de Theraloc (nimotuzumab) para el tratamiento de niños y adolescentes con glioma de alto grado resistente o recurrente. En el momento de retiro de la solicitud, la opinión de CHMP era que no se había demostrado suficientemente los beneficios de Theraloc y que los posibles beneficios no compensaban los riesgos identificados. El CHMP tenía además dudas relacionadas con la seguridad del medicamento, adicionalmente, nos e había aportado información sobre la producción de anticuerpos y se había observado una elevada tasa de efectos secundarios graves.

El principio activo cuenta con 1 registro sanitario INVIMA vigente

El perfil de seguridad de los medicamentos son:

Indicaciones INVIMA: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.

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

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y 2015 no se han registrado reportes de eventos adversos con reacciones adversas, errores de medicación y fallos terapéuticos asociados al uso de nimotuzumab

En cuanto a ensayos clínicos con esta molécula, en el país no existen registros ni como medicamento en investigación, ni como medicamento comparador. De igual forma tampoco se encuentran reportes de casos de Eventos Adversos relacionados con esta molécula.

El Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

Los datos postcomercialización referente a la seguridad de nimotuzumab son escasos por tratarse de un medicamento clasificado como huérfano en Estados Unidos y la unión Europa. Según la información de estudios clínicos en Asia, India y Cuba, los eventos adversos asociados a nimotuzumab son leves y moderados, y no se han presentado eventos adversos serios asociados a su administración, ni relacionados dermatológicas severos típicos de los fármacos de tipo anti-EGFR. Por lo tanto, el Grupo de Programas Especiales Farmacovigilancia solicita al titular del registro sanitario un consolidado de los eventos adversos presentados a nivel mundial y allegara la evaluación respectiva una vez realizado el análisis del mismo.

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

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. TECFIDERA® 120 mg TECFIDERA® 240 mg

Expediente : 20071812  
Radicado : 2013152493/14085552/2015038113  
Fecha : 2015/03/27  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
Fabricante : Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra el artículo tercero de la resolución No. 2015009892 generada por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.1.3., en el sentido de indicar que si bien es cierto que la molécula dimetilfumarato es un ester del ácido furámico y que a éste ácido y a sus ésteres se les ha descrito en la literatura con diferentes usos, también es cierto que:

1. Entre los fundamentos técnicos y jurídicos de los requisitos establecidos en el decreto 2085/2002 para clasificar a una molécula como nueva entidad química:
  - a. Solo se tiene en cuenta que se trate de un principio activo medicamentoso, no utilizado en Colombia, independientemente que se conozca o no a nivel internacional.
  - b. No tiene en cuenta si se trata de una sustancia ampliamente conocida en la naturaleza, sino de su uso como medicamento.
2. Dentro de los múltiples usos descritos por la literatura técnico científica para la molécula dimetilfumarato, antes nunca se había descrito y demostrado su uso terapéutico para el tratamiento de la esclerosis múltiple, lo cual significó aproximadamente 10 años de investigación y una inversión directamente por parte de Biogen de alrededor de un billón de dólares, en la investigación y desarrollo y en los estudios post-mercadeo.
3. La molécula dimetilfumarato no había sido incluida antes en las normas farmacológicas en Colombia, razón por la cual la molécula cumple con lo establecido en el artículo primero del Decreto 2085 de 2002.  
Así mismo, la molécula del ácido fumárico a la fecha no se encuentra incluida en las normas farmacológicas colombianas.
4. Respecto al párrafo, del Artículo Primero del Decreto 2085 de 2002, se aclara que la molécula dimetilfumarato no corresponde a un nuevo uso o segundo uso, tampoco a nueva indicación o segunda indicación, no es una nueva combinación de entidades químicas conocidas, y tampoco corresponde a una novedad o cambio en forma farmacéutica, formulación, forma de dosificación, o vía de administración, ni tampoco es una modificación que implique cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización, o de nuevas presentaciones.

5. La información no divulgada para cuyo uso se solicitará la protección, significó un esfuerzo considerable de una década de investigación técnico-científica, y de una inversión de aproximadamente un billón de dólares, cumpliendo con todas los requisitos de estudios preclínicos y clínicos establecidos por las normas internacionales reconocidas en la materia, que demuestran la eficacia y seguridad de la molécula dimetilfumarato en la indicación terapéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Todo esto en cumplimiento con lo establecido en el Artículo Segundo del Decreto 2085 de 2002.

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita se revoque parcialmente la resolución No. 2015009892 y en su lugar se declare la molécula como nueva entidad química.

**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. 24 de 2014, numeral 3.1.1.3., por cuanto considera que el principio activo dimetilfumarato no es una nueva entidad química por cuanto corresponde a una sal de un compuesto ampliamente distribuido en la naturaleza y ampliamente conocido.

### 3.8.2. MIFEGYNE®

Expediente : 20071468  
Radicado : 2013150522/2015050116  
Fecha : 2015/04/23  
Interesado : Astercol Pharma  
Fabricante : PCAS (Expansia Aramon site); VLG Chem PCAS

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de mifepristona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días tras el primer día del último período menstrual, seguido por misoprostol a las 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas señaladas por la Corte Constitucional, citadas a continuación:

a) Cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.

- b) Cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.
- c) Cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto

#### Contraindicaciones:

- Uso de dispositivo intrauterino
- Embarazo (incluyendo el embarazo ectópico)
- Insuficiencia adrenal crónica
- Discracias sanguíneas
- Utilización de anticoagulantes
- Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, misoprostol o prostaglandinas
- Uso concomitante con simvastatina, lovastatina, o sustratos del CYP3A con rangos terapéuticos estrechos (por ejemplo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).
- Hiperplasia endometrial con atipia o carcinoma endometrial.
- Porfirias hereditarias.
- Masa anexial no diagnosticada.
- Insuficiencia hepática severa.

#### Precauciones y Advertencias:

Evitar el consumo de otros medicamentos sin prescripción médica o productos de origen natural porque pueden interferir con la acción de mifepristona.

- Lactancia.
- Se puede presentar sangrado vaginal intenso, dolor abdominal o fiebre que puede requerir intervención médica o quirúrgica inmediata.
- Se puede presentar insuficiencia adrenal. En caso de sospecha de insuficiencia adrenal se recomienda suspender el tratamiento y administrar glucocorticoides.
- Anemia (grave), trastornos hemostáticos, y / o hipocoagulabilidad.
- Se han informado casos de infección bacteriana grave, incluyendo casos de shock séptico fatal e infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- En caso de terapia concomitante con corticosteroides, se pueden exacerbar las condiciones para dicho uso, como en el caso de trastornos autoinmunes.

- Se debe evitar el uso concomitante con inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan).
- Evitar el uso concomitante con anticonceptivos hormonales.
- Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardiaca y enfermedad vascular coronaria. Puede ocurrir prolongación del intervalo QT.
- Las pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada o insuficiencia renal requieren ajuste de la dosis recomendada.
- Se han reportado casos de hipopotasemia.
- Precaución en pacientes fumadoras de más de 10 cigarrillos por día y más de 35 años.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Raras:

- Dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea (estos efectos gastrointestinales relacionados con el uso de prostaglandinas se han notificado frecuentemente)

Frecuentes: Molestias uterinas, leves o moderadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Hipersensibilidad: erupción cutánea poco frecuente (0,2%).

Raras: También se han notificado casos aislados de urticaria, eritrodermia, eritema nodoso, necrólisis epidérmica tóxica.

Muy raro: Angioedema

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Infección tras el aborto. Se han notificado sospechas de infección o infecciones confirmadas (endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria) en menos del 5% de las mujeres.

Muy raras: Se han notificado casos muy raros de shock tóxico mortal o grave causado por patógenos como por *Clostridium sordellii* endometritis o *Escherichia coli*, con o sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección, tras un aborto médico con el uso de 200 mg de mifepristona seguido de la administración vaginal no autorizada de comprimidos

de misoprostol para uso oral. Los médicos deben conocer esta potencial complicación mortal.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipotensión (0,25%)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: Malestar, síntomas vagales (sofocos, mareos, escalofríos) y fiebre.

Trastornos reproductivos y de la mama:

Muy frecuentes: Contracciones o espasmos uterinos (del 10 al 45%) en las siguientes horas a la administración de la prostaglandina

Frecuentes: Sangrado abundante que se produce en aproximadamente el 5% de los casos y pueden requerir legrado hemostático en hasta el 1,4% de los casos.

Raras: Se ha notificado con muy poca frecuencia la ruptura uterina tras la toma de la prostaglandina, durante la inducción de la interrupción del embarazo en el segundo trimestre o la inducción del parto en muerte fetal intrauterina durante el tercer trimestre. Las notificaciones se produjeron especialmente en mujeres multíparas o en mujeres con cicatriz por cesárea.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Sobre la base del metabolismo del fármaco por CYP3A4, es posible que ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el zumo de pomelo puedan inhibir su metabolismo (aumentando los niveles séricos de mifepristona). Además, rifampicina, dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de mifepristona (disminuyendo los niveles séricos de mifepristona).

En base a la información sobre inhibición in vitro, la coadministración de mifepristona puede llevar a un aumento en los niveles séricos de fármacos que son sustrato del CYP3A4. Debido a la lenta eliminación de mifepristona del cuerpo, tal interacción puede observarse durante un periodo prolongado tras su administración. Por lo tanto, deben tomarse precauciones cuando se administre mifepristona con fármacos que son sustrato del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho, entre los que se incluyen algunos fármacos usados en la anestesia general.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Mujeres en edad fértil que cumplan con alguna de las condiciones señaladas en la Sentencia C-355 de 2006.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Control especial

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015005438 en el sentido de:

-Emitir concepto favorable respecto a la evaluación farmacológica e incluyendo el principio activo mifepristona, con forma farmacéutica tabletas y concentración 200 mg en Normas Farmacológicas, incluyendo la indicación, las contraindicaciones y las advertencias declaradas

- Concepto favorable que declare al principio activo mifepristona como nueva entidad química, de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Indicación:**

**Interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días tras el primer día del último período menstrual, seguido por misoprostol a las 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas señaladas por la Corte Constitucional, sitadas a continuación:**

- a) Cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.
- b) Cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.
- c) Cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto

### Contraindicaciones:

- **Uso de dispositivo intrauterino**
- **Embarazo (incluyendo el embarazo ectópico)**
- **Insuficiencia adrenal crónica**
- **Discracias sanguíneas**
- **Utilización de anticoagulantes**
- **Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, misoprostol o prostaglandinas**
- **Uso concomitante con simvastatina, lovastatina, o sustratos del CYP3A con rangos terapéuticos estrechos (por ejemplo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).**
- **Hiperplasia endometrial con atipia o carcinoma endometrial.**
- **Porfirias hereditarias.**
- **Masa anexial no diagnosticada.**
- **Insuficiencia hepática severa.**

### Precauciones y Advertencias:

- **Evitar el consumo de otros medicamentos sin prescripción médica o productos de origen natural porque pueden interferir con la acción de mifepristona.**
- **Lactancia.**
- **Se puede presentar sangrado vaginal intenso, dolor abdominal o fiebre que puede requerir intervención médica o quirúrgica inmediata.**
- **Se puede presentar insuficiencia adrenal. En caso de sospecha de insuficiencia adrenal se recomienda suspender el tratamiento y administrar glucocorticoides.**
- **Anemia (grave), trastornos hemostáticos, y / o hipocoagulabilidad.**
- **Se han informado casos de infección bacteriana grave, incluyendo casos de shock séptico fatal e infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis carinii*.**
- **En caso de terapia concomitante con corticosteroides, se pueden exacerbar las condiciones para dicho uso, como en el caso de trastornos autoinmunes.**
- **Se debe evitar el uso concomitante con inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan).**
- **Evitar el uso concomitante con anticonceptivos hormonales.**

- Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular coronaria. Puede ocurrir prolongación del intervalo QT.
- Las pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada o insuficiencia renal requieren ajuste de la dosis recomendada.
- Se han reportado casos de hipopotasemia.
- Precaución en pacientes fumadoras de más de 10 cigarrillos por día y más de 35 años.

#### Reacciones adversas:

- Sangrado uterino
- Dolor
- Náusea y vómito
- Diarrea
- Escalofrío y fiebre
- Infección

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones por emplearse solamente una dosis de mifepristona. Sin embargo, como el principal responsable del metabolismo de la mifepristona es el CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo inhiban su metabolismo (produciendo aumento de los niveles séricos de mifepristona). Por otra parte, la rifampicina, la dexametasona, la hierba de San Juan y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la Mifepristona (reduciendo sus niveles séricos).

Estudios realizados *in vitro*, sugieren que la administración de Mifepristona puede aumentar los niveles séricos de los medicamentos que son sustrato del CYP3A4. Como la eliminación de la Mifepristona es lenta, esta interacción se puede observar durante un tiempo prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe proceder con precaución cuando la Mifepristona se administra con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, incluyendo algunos agentes que se utilizan durante la anestesia general.

#### Dosificación y Grupo Etario:

- 200 mg de mifepristona por vía oral, seguidos de 800 µg de misoprostol por vía vaginal 24 horas más tarde.

**Preparación para el empleo de análogos de las prostaglandinas para la interrupción del embarazo:**

**200 mg de mifepristona por vía oral 24 horas antes de iniciar la administración de las prostaglandinas.**

- **Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina:**

**200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina.**

- **Inducción de parto con feto muerto:**

**200 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.**

**Grupo etario: Mujeres en edad gestacional**

**Vía de Administración: Oral**

**Norma Farmacológica: 9.2.3.0.N.10**

**En cuanto a la condición de Venta, tal y como se menciona en el Acta No. 03 de 2015, Segunda parte, numeral 3.11.1., la Sala recomienda que sea con fórmula médica, uso por especialista y con control especial**

### **3.8.3. INSULINA GLARGINA**

Expediente : 20070221  
Radicado : 2013139658/2015044707/2014109336/2014056451  
Fecha : 2015/04/14  
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A  
Fabricante : Gan & Lee Pharmaceuticals

Composición: Cada mL de solución Inyectable contiene 100.00 U.I. Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Diabetes Mellitus en la cual se requiere tratamiento con Insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia.

Pacientes sensibles a insulina glargina o a otros excipientes de la inyección.

Precauciones: No mezcle la inyección de insulina glargina con otra insulina o diluyente, asegúrese de que ninguna otra sustancia en el interior de la jeringa antes de su uso.

La acción prolongada de la insulina glargina está relacionada con la velocidad de liberación de la insulina después de la inyección subcutánea. Puede ocurrir Hipoglucemia severa en el caso de la inyección intravenosa de dosis subcutánea. No inyectar insulina glargina por vía intravenosa.

La inyección de insulina glargina no se puede administrar para el tratamiento de la diabetes cetoacida. Se recomienda la inyección intravenosa de insulina de acción corta o análogo de insulina de acción rápida.

La dosis de insulina del paciente con insuficiencia renal se puede reducir debido al lento metabolismo de la insulina.

La dosis de insulina de los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser reducida debido a la menor capacidad de gluconeogénesis y lento el metabolismo de la insulina.

Cualquier cambio a otro tipo de insulina debe estar sujeto a los consejos del médico. Si cambia la concentración, marca y tipo (insulina animal, insulina humana, análogo de insulina humana) y/o fabricación de proceso de cambio, la dosis debe ser ajustada.

Enfermedades combinadas, en particular en infecciones, siempre resulta en aumento de la dosis de insulina.

La alimentación o irregular: Gran cantidad de ejercicio pueden provocar hipoglucemia, que puede disminuir la atención y la reacción de los pacientes, lo que puede ser peligroso para los pacientes al hacer actividades importantes (como el funcionamiento de la máquina o de conducción de automóviles), especialmente para los pacientes con incidencia de hipoglucemia asintomática y pacientes con incidencia de hipoglucemias frecuentes. La incidencia de la hipoglucemia generalmente se relaciona con la forma de dosificación y la dosis de insulina, que puede variar con el cambio de plan terapéutico. La insulina glargina proporciona insulina basal estable, por lo que se puede predecir

que la reacción de hipoglucemia es rara; ensayos clínicos han demostrado que, en comparación con NPH, la insulina glargina tiene una menor incidencia de hipoglucemia.

Se debe tener precaución especial y monitorización de la glucosa sanguínea, principalmente en pacientes en los cuales los acontecimientos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro, así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser.

El síntoma de advertencia de hipoglucemia algunos pacientes puede cambiar enmascarando o no el cambio, por lo tanto, se tiene que supervisar estrechamente el nivel de glucosa en la sangre y ajustar la dosis de insulina cuando sea necesario con el fin de reducir el riesgo de aparición de la complicación de la diabetes.

Igual que otro tipo de insulinas, este producto es una hormona peptídica y no se recomienda para los atletas.

**Advertencias:** Uso en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia: No hay resultados de investigación sistemática para el uso de este producto en mujeres embarazadas. Para pacientes con diabetes que estén en embarazo o planean quedar embarazada se sugieren mantener un buen control del metabolismo en todo el período de embarazo y vigilar de cerca el nivel de glucosa en sangre. La dosis de insulina en el periodo de gestación se puede reducir durante los tres primeros meses y se incrementa durante el segundo y tercer trimestre.

La dosis de insulina después del parto puede reducirse rápidamente, por lo tanto, necesita ser ajustada y durante la dieta de lactancia para reducir el riesgo de hiperglucemia, se debe vigilar simultánea y cuidadosamente el nivel de glucosa en sangre.

**Uso en niños:** La seguridad y la eficacia de la insulina glargina en pacientes pediátricos diabéticos necesita ser evaluadas debido a la limitada experiencia.

**Uso en ancianos:** La dosis de insulina puede reducirse en pacientes diabéticos mayores de edad debido a la insuficiencia renal progresiva.

**Reacciones adversas:** Hipoglucemia: La hipoglucemia ocurre si se selecciona erróneamente la forma de dosificación de insulina, administración alta y/o el control de la dieta no está en armonía con el ejercicio.

Lipodistrofia: Si el sitio de inyección no se utiliza alternativamente, puede producirse atrofia o hiperplasia de lípidos grasa.

Reacciones alérgicas: Reacciones alérgicas locales pueden ocurrir en el sitio de la inyección cuando se emplea terapia de insulina, tales como enrojecimiento, dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación; todas estas reacciones son siempre leves y temporales y desaparecerán en el tratamiento continuo.

Reacciones alérgicas sistémicas puede ocurrir de manera poco común, pero puede poner en peligro la vida del paciente.

Visión: Alteraciones temporales de la visión pueden ocurrir cuando el control de la glucosa en sangre presenta cambios obvios. Cambios patológicos de la retina de diabéticos pueden presentar deterioro temporal debido a la mejora rápida de control de glucosa en la sangre causada por el tratamiento intensivo con insulina.

Cuando se produce hipoglucemia grave, puede pasar amaurosis fugaz con los pacientes que presenten cambios patológicos proliferativos de la retina, especialmente aquellos que no han aceptado el tratamiento de coagulación con láser. Sin embargo, la mejora a largo plazo del control de la glucosa en sangre puede reducir el riesgo del proceso patológico de la retina diabética.

Otras reacciones: El tratamiento con insulina puede inducir la producción de anticuerpos de insulina. Los anticuerpos que tienen reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina aparecen en la misma frecuencia que en el tratamiento de NPH y tratamiento de la insulina glargina. Debido a la existencia de los anticuerpos de insulina antes mencionados en casos raros, se sugiere para ajustar la dosis de insulina con el fin de corregir la tendencia de la hiperglucemia o hipoglucemia.

Es raro la retención de sodio y la formación de edema en el tratamiento con insulina, pero se debe prestar atención cuando el tratamiento con insulina es intensivo.

Dosificación y grupo etario: El producto contiene como activo insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Por tal motivo debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 6 años con Diabetes Mellitus Tipo II.

Vía de administración: Subcutanea

Interacciones: Muchos medicamentos afectan el metabolismo de la glucosa, por lo que la dosis de insulina se debe ajustar en consecuencia.

La dosis de insulina se puede aumentar para aquellos pacientes que están tomando agentes que incrementan la glucosa en la sangre como anticonceptivos orales, corticoides y sustitutos de las hormonas tiroideas.

La dosis de insulina en diabéticos puede ser reducido para aquellos que están tomando agentes que disminuyen la glucosa en la sangre, como antidiabéticos orales, salicilatos (aspirina), antibióticos de sulfonamida y algunos antidepresivos. En tal caso, los pacientes deben consultar a su médico sobre los medicamentos que están tomando.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015009890 conforme a lo siguiente:

-Por medio de Auto No. 2014002833 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.3.

-Mediante radicado 2014055155, se presento solicitud de aplazamiento para la contestación del Auto No. 2014002833

-Con radicado 2014056451 se presento alcance al radicado 2014055155 allegando la caracterización fisicoquímica del activo, traducción de la información farmacológica y protocolo del estudio de inmunogenicidad. Igualmente se reitera la solicitud de aplazamiento para completar los estudios de inmunogenicidad.

-Por medio de radicado No. 2014109336, se presento nuevo alcance al radicado 2014055155, mediante el cual se presentan los estudios de inmunogenicidad para demostrar la la eficacia y seguridad del producto de acuerdo a lo solicitado en el auto No. 2014002833, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.3.

Lo anterior para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

### 3.8.2. CYRAMZA®

Expediente : 20082967  
Radicado : 2014125227/2015034939  
Fecha : 2015/03/20  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.  
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Cada mL de solución para infusión intravenosa contiene ramucirumab 10 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales: Vial de 500 mg/50mL  
Vial de 100 mg/10mL

Indicaciones: Cáncer gástrico:

Cyramza como monoterapia: está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico y adenocarcinoma de la unión gastro-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad.

Cyramza en combinación: está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico y adenocarcinoma de la unión gastro-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones, Advertencias y Reacciones adversas:

Hemorragia:

Cyramza™ aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado profuso fue del 3,4% para Cyramza™ y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado profuso fue del 4,3% para Cyramza™ más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios de registro de Cyramza™ no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroides (AINEs); por lo tanto, se desconoce

el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza™ que reciben AINEs. Interrumpir en forma permanente Cyramza™ en pacientes que experimenten sangrado profuso.

#### Eventos tromboembólicos arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemiacerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza™ como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en pacientes que experimenten un ETA grave.

#### Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza™ como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%) y en pacientes que recibían Cyramza™ más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza™. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza™ en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza™ en el caso de hipertensión médicamente- significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### Reacciones a la perfusión:

Antes de la institución de las recomendaciones de premedicación en los estudios clínicos de Cyramza™, se observaron reacciones a la perfusión (RPs) en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RPs en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de CYRAMZA™. Los síntomas de RPs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RPs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza™ en el caso de RPs de Grado 3 ó 4.

#### Perforaciones gastrointestinales:

Cyramza™ es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron Cyramza™ como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. La incidencia de perforaciones gastrointestinales en pacientes que recibieron Cyramza™ más paclitaxel fue del 1,2%. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en pacientes que presenten perforación gastrointestinal 4.

#### Deterioro de la cicatrización de heridas:

No se ha estudiado Cyramza™ en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza™ es un tratamiento antiangiogénico con el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza™ antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico de una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza™ hasta que la herida cicatrice por completo.

#### Deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza™ como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza™ en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):

Se ha informado SLPR con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza™. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante RMN e interrumpir la administración de Cyramza™ en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

**Interacciones:**

Paclitaxel - No observaron interacciones medicamentosas entre Cyramza™ y paclitaxel. La farmacocinética (PK) de paclitaxel no se vio afectada cuando se administró simultáneamente con Cyramza™ y la PK de ramucirumab no se vio afectada cuando se administró simultáneamente con paclitaxel. - La PK de docetaxel no se vio afectada cuando se administró simultáneamente con Cyramza™.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Dosis y esquema recomendados:**

**Cáncer gástrico – Monoterapia:**

La dosis recomendada de Cyramza™ es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos.

**Cáncer gástrico – Combinado con paclitaxel:**

- La dosis recomendada de Cyramza™ es de 8 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días antes de la perfusión de paclitaxel.

- Administrar paclitaxel a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días.

- En la Tabla 1 se presentan los criterios que deberán cumplirse antes de cada administración de paclitaxel.

Tabla 1: Criterios que deberán cumplirse antes de cada administración de paclitaxel

	Criterios
<b>Neutrófilos</b>	Día 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Días 8 y 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
<b>Plaquetas</b>	Día 1: $\geq 100 \times 10^9/L$ Días 8 y 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
<b>Bilirrubina</b>	$\leq 1,5$ veces el valor del límite superior normal (LSN)
<b>AST/ALT</b>	Ausencia de metástasis hepáticas: ALT/AST $\leq 3 \times$ LSN Metástasis hepáticas: ALT/AST $\leq 5 \times$ LSN

**Modificaciones de la dosis de paclitaxel:**

Podrán hacerse reducciones de la dosis de paclitaxel de acuerdo con el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica relacionada con paclitaxel de grado 3 según los

NCICTCAE, se recomienda reducir 10 mg/m<sup>2</sup> la dosis de paclitaxel para todos los ciclos subsiguientes. Se recomienda otra reducción de 10 mg/m<sup>2</sup> si estas toxicidades persisten o reaparecen. Ver información para prescribir de paclitaxel para recomendaciones adicionales de posología y administración.

#### Premedicación:

- Antes de cada perfusión de Cyramza™, premedicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1 –intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).
- También premedicar con dexametasona (o equivalente) y acetaminofeno antes de cada perfusión de Cyramza™ a los pacientes que experimentaron una reacción a la perfusión de grado 1 o 2.

#### Modificaciones de la dosis:

##### Reacciones a la perfusión (RP)

- Reducir la velocidad de perfusión de Cyramza™ en un 50% en caso de RPs de Grado 1 o 2.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en caso de RPs de Grado 3 o 4.

##### Hipertensión

- Interrumpir la administración de Cyramza™ en caso de hipertensión grave hasta su control con tratamiento médico.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en caso de hipertensión grave que no puede controlarse con tratamiento antihipertensivo.

##### Proteinuria

- Interrumpir la administración de Cyramza™ en caso de niveles de proteinuria  $\geq 2$  g/24 horas. Reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 6 mg/kg cada 2 semanas una vez que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas. Si el nivel de proteína vuelve a ser  $\geq 2$  g/24 horas, interrumpir la administración de Cyramza™ y reducir la dosis a 5 mg/kg cada 2 semanas una vez que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en caso de proteinuria  $> 3$  g/24 horas o en el contexto de síndrome nefrótico.

##### Complicaciones en la cicatrización de heridas

- Interrumpir la administración de Cyramza™ antes de la cirugía programada hasta que la herida cicatrice por completo.

##### Eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, o sangrado de grado 3 ó 4

- Interrumpir en forma permanente Cyramza™

Vía de Administración: Infusión intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015010986, generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.9., a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y el análisis de los datos de los estudios clínicos presentados, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos sigue considerando que el índice del balance riesgo/beneficio es de poco margen, teniendo en cuenta la respuesta de los pacientes (supervivencia libre de progresión 1.5 meses más que el placebo) y las reacciones adversas que pueden ser serias o fatales, como hemorragias, fenómenos tromboembólicos, perforación del tracto gastrointestinal e hipertensión arterial, entre otras; por lo que se insiste en la necesidad de mas evaluación clínica, con estudios que permitan determinar adecuadamente el perfil del producto en los usos propuestos. Por lo anterior, se ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.9., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia.

### 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

**3.9.01.** El 29 de Mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015063725 del 22 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A.. Para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/5ml solución concentrada.

**Concepto.** Se ratifica concepto numeral 3.9.9 del acta 22/2014. Una vez revisada la documentación allegada, se encuentra paciente con una mucopolisacaridosis IV:



**Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.**

**3.9.05.** El 29 de Mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066984 del 28 de mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A.. Para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/ml concentrada para infusión.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda mantener la monitorización y realizar el reporte al INVIMA de los eventos relacionados con el Medicamento.

**3.9.06.** El 29 de Mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066278 del 27 de Mayo de 2015 allegado por Sumivitales S.A.. Para el producto Isproterenol 2 mg/ 1 ml

**Concepto.** Una vez revisada la información de la solicitud, La Sala Especializada de Medicamentos Y Productos Biológicos considera que el producto solicitado no cumple con la definición de Medicamento Vital No Disponible, de acuerdo con lo establecido por el Decreto 481 de 2004, en el sentido que la nueva presentación no está incluida en norma farmacológica, no soportan que se trate de una presentación indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente, ni se trata de una baja disponibilidad.

**3.9.07.** El 29 de Mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066150 del 27 de Mayo de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A. Para el producto Sulfato de Protamina Solución Inyectable 10 mg/ml.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y teniendo en cuenta que existen actualmente dos presentaciones y concentraciones diferentes (sulfato en mg, clorhidrato en UI) como vitales no disponibles, del medicamento solicitado, considera que el interesado debe ampliar la información relacionada

con:

- **Cuál es la composición de la protamina sulfato 10 mg/mL en Unidades Internacionales anti-heparina**
- **Cuál es la dosis en adultos y población pediátrica, dosis máxima, vías y de administración**

**3.9.08.** El 29 de Mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066285 del 27 de Mayo de 2015 allegado por Janssen Cilag Pharmaceutical Companies el producto Ibrutinib 140 mg. Cap.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.09.** El 29 de Mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015060203 del 28 de Mayo de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.S para el producto Enzalutamida 40 mg.

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la justificación requerida, por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.10.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067168 del 15 de Mayo de 2015 allegado por Dumian Medical S.A.S para el producto Ciprofloxacino 2015067168 5% Suspensión.

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada,

realizada por el médico tratante donde se describa el resultado del último cultivo y antibiograma de esputo, los antibióticos previamente utilizados con la reacción alérgica respectiva y fecha de reporte al INVIMA del efecto adverso de acuerdo con resolución 1403/2007. Además, se recomienda especificar en la solicitud expresa la presentación comercial del medicamento y el número de documento de identidad del paciente y en la fórmula médica la cantidad total de medicamento solicitado.

**3.9.11.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015063639 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical S.A.S para el producto Ledipasvir + sofosbuvir 90mg/400 mg.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.12.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015063648 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical S.A.S para el producto sotatol 160 mg. Tab.

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se corrija la dosis máxima utilizada de Metoprolol, la razón por la cual no se administró calcio antagonistas como Verapamilo o Diltiazem y justificar las razones de seguridad por las cuales no se utilizará Amiodarona en esta paciente y anexar la evidencia científica que respalda el uso del medicamento solicitado.

**3.9.13.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067644 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical S.A.S para el producto Anagrelide 0,5 mg tab.

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se corrija el diagnóstico, ya que digitaron Trombocitopenia Esencial y debería ser Trombocitosis Esencial, se describan los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto que describen haber utilizado y corregir en la formula el diagnóstico y la forma farmacéutica ya que debería ser tabletas.

**3.9.14.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067621 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Sociedad Boheringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib 150 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios INPULSIS I y II, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.15.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015052037 del 21 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®)

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificada la continuidad de tratamiento en este caso en particular

**3.9.16.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015064707 del 25 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

**3.9.17.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065430 del 26 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.18.** El 01 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066989 del 28 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.19.** El 01 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 01 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015043596 del 10 de Abril de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.S para el producto Enzalutamida 40 mg cap.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.20.** El 01 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 01 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015048593 del 21 de Abril de 2015 allegado por Sociedad Boheringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib 150 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios INPULSIS I y II, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.21.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066980 del 28 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto

Elosulfasa Alfa Solución Concentrada.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.22.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066981 del 28 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada.

**Concepto.** Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

**3.9.23.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066988 del 28 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.24.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067595 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto cloruro de potasio.

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y la justificación de uso para medicamentos fuera del listado del POS legible, institucional y actualizada (ya que la allegada es ilegible), realizada por el médico tratante donde se describan los medicamentos que han sido administrados a la paciente y los resultados, precisando el tipo de evento adverso presentado si fuera el caso. Adicionalmente la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento que describen haber utilizado y precisar desde cuando lo recibe la paciente.

**3.9.25.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066986 del 28 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Formula Especializada exenta de lisina y con bajo contenido de triptófano (XLYS LOW TRY MAXAMUM® )

**Concepto.** Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que el producto solicitado no cumple con los criterios de Medicamento Vital No Disponible, dado que en el mercado colombiano se encuentra disponible con registro sanitario RSiA12I56513 la dieta solicitada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.26.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015068304 del 01 de Junio de 2015 allegado por Genzyme de Colombia S.A. para el producto ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®) 12 mg/1,2 ml.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Sin embargo se requiere monitoreo permanente durante y posterior a

la administración del medicamento frente al posible riesgo de una reacción alérgica mayor, teniendo en cuenta el antecedente descrito. Además es necesario fortalecer la adherencia al tratamiento y mantener control clínico y paraclínico para evitar complicaciones prevenibles. Precisar cantidad del medicamento solicitado ya que la fórmula médica corresponde con tres viales.

**3.9.27.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015068302 del 01 de Junio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida 40 mg cap.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.28.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015068303 del 01 de Junio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida 40 mg cap.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente y existen estudios en donde el medicamento solicitado ha sido útil para mejorar la sobrevida de este tipo de pacientes, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda aprobar tratamiento por 3 meses con el fin de evaluar respuesta al tratamiento.

**3.9.29.** El 02 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicado por correspondencia 15053727 del 27 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación

correspondiente al radicado 2015060552 del 15 de Mayo de 2015 allegado por Metabólica S.A. para el producto Dieta Libre de Isoleucina, Metionina, Treonina y Valina con LcPUFAS y Carbohidratos para menores de un año (OACMED A FORMULA).

**Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del producto en éste caso particular.**

**3.9.30.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069111 del 02 de Junio de 2015 allegado por Strennuus Pharmaceutical Marketing S.A. para el producto Enzalutamida 40 mg cap.

**Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica actualizada, legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.**

**3.9.31.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065435 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa.

**Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.32.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065438 del 26 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.33.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069370 del 02 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.34.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065292 del 02 de Junio de 2015 allegado por Human Bioscience S.A. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 ui.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

**3.9.35.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069151 del 02 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A. para el producto Carfilzomib 60 mg /vial (Kyprolis) polvo liofilizado.

**Concepto. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento que describen haber utilizado.**

**3.9.36.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069153 del 02 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A. para el producto Carfilzomib 60 mg /vial (Kyprolis) polvo liofilizado.

**Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.**

**3.9.37.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069110 del 02 de Junio de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere que envíen el formato de reporte de la reacción adversa a la L Asparaginasa y copia del reporte y del análisis por el comité de Farmacia y terapéutica de la reacción adversa enviada al INVIMA (Resolución 1403/2007).**

**3.9.37.** El 05 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015070764 del 04 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A. para el producto Formula Libre de Metionina, valina. Lata x 454 g.

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto solicitado no cumple con los criterios de Medicamento Vital no disponible por cuanto se dispone en el mercado colombiano de esta dieta con Registro Sanitario No. RSiA04I60113 y por lo tanto, no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.38.** El 05 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015070726 del 04 de Junio de 2015 allegado por Strennuus Pharmaceutical Marketing S.A. para el producto Cloruro de Potasio Tableta 20 meq.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado, buena tolerabilidad y control de la patología con el producto solicitado, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad del uso del producto solicitado en este caso en particular.

**3.9.39.** El 03 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065432 del 26 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

**3.9.40.** El 01 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de Correspondencia 15052647 el 25 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015046687 del 29 de Abril de 2015 allegado por Al Pharma S.A.S para el producto L- Arginina Solución Oral 100 mg/ml.

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la justificación clínica o paraclínica que soporte el uso de una presentación líquida, frente a las presentaciones comerciales existentes del producto con registro sanitario (en cápsulas), adicional a que según registros clínicos se trata de paciente con baja adherencia a consumo de líquidos. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.41.** El 05 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069940 del 04 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada para Infusión 5 mg/5ml.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.42.** El 05 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015068893 del 01 de Junio de 2015 allegado por Selig de Colombia S.A. para el producto Trodat (tropano).

**Concepto.** Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que aún no

se encuentra el medicamento solicitado en el mercado y que no hay alternativas disponibles, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular. La solicitud radicada corresponde con medicamento para un paciente específico

**3.9.42.** El 05 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015070948 del 05 de Junio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S para el producto Ubiquinol liposomal 80 mg /10 ml.

**Concepto.** Una vez revisada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que:

- Se realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia del producto Coenzima Q – Ubiquinol, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia que incluye: Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012): Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1).
- Los soportes que envían no describen mediante pruebas objetivas o descripción explícita, en qué consiste la mejoría de la menor, que recibe múltiples productos
- No hay confirmación de diagnóstico

Se requiere que el interesado soporte científicamente la evidencia robusta del manejo de la enfermedad mitocondrial, confirmación del diagnóstico y resultados objetivos que permitan atribuir la mejoría al uso del producto solicitado. Sin embargo existe el antecedente de autorización por la Dirección de Operaciones Sanitarias por fallo de tutela del juzgado segundo promiscuo municipal Riosucio

**Caldas tutela 176144089002-2013-00140-00 que ordena al Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA, que en 48 horas realice las gestiones necesarias y suficientes para autorizar la importación del medicamento Coenzima Q, por lo tanto se debe obrar en concordancia a lo ordenado por el juzgado.**

**3.9.43.** El 27 de mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015060200 del 15 de mayo de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.44.** El 29 de mayo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 01 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066991 del 28 de mayo de 2015 allegado por AUDIFARMA Para el producto ELOSULFASA ALFA (VIMIZIM®)

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.45.** El 10 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de Correspondencia 15056385 el 03 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015045087 del 14 de Abril de 2015 allegado por Audifarma S.A.S para el producto Cinryze (inhibidor c1 esterasa).

**Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.**

**3.9.46.** El 10 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de Correspondencia 15056500 el 03 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015054548 del 04 de Mayo de 2015 allegado por Janssen Cilag S.A. para el producto Ibruinib (Imbruvica) cap 140 mg.

**Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la justificación clínica o paraclínica que soporte el uso de una presentación líquida, frente a las presentaciones comerciales existentes del producto con registro sanitario (en cápsulas), adicional a que según registros clínicos se trata de paciente con baja adherencia a consumo de líquidos. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.**

**3.9.47.** El 10 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 27 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015053459 del 30 de Abril de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI. Ampolla.

**Concepto. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.**

**3.9.48.** El 10 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 28 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015053530 del 30 de Abril de 2015 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg, capsula.

**Concepto. Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento se evidencia que fueron agotadas las alternativas disponibles en el mercado, incluyendo el Docetaxel por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto solicitado.**

**3.9.49.** El 10 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 28 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015060199 del 30 de Abril de 2015 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg, capsula.

**Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.**

**3.9.50.** El 10 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de Correspondencia 15050166 el 20 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015045085 del 26 de Mayo de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. para el producto Cidofovir x 375 mg/5 mL.

**Concepto. Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no aportan evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.**

**3.9.51.** El 09 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015072401 del 05 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A.S para el producto Cidofovir.

**Concepto.** Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar soportes científicos robustos sobre la eficacia y la seguridad a corto y largo plazo del uso intralesional y parenteral del producto solicitado en pacientes con papiloma invertido.

**3.9.52.** El 09 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067638 del 05 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Orfadin® Nitisinone 5 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, actualizada e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

**3.9.53.** El 09 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015070721 del 04 de Junio de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S para el producto Anagrelide 0,5 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado (marzo de 2015), frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

**3.9.54.** El 09 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015072399 del 04 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Rufinamida 400 mg.

**Concepto.** Una vez evaluada la información allegada se evidencia adecuada respuesta al tratamiento y que se agotaron las alternativas disponibles, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad del uso del producto solicitado.

**3.9.55.** El 10 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015072400 del 09 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa 5mg/5ml.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.56.** El 11 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 29 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015059804 del 14 de Mayo de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en

**este caso en particular.**

**3.9.57.** El 12 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015073478 del 10 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Ledispavir/ Sofosbuvir 400/900 mg.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que están **contraindicadas las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, que viene siendo anticoagulado, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.**

**3.9.58.** El 11 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 29 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015059534 del 14 de Mayo de 2015 allegado por Human Bioscience S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**Concepto.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso de la forma pegilada en este caso en particular. Se reitera en la obligatoriedad de las IPS de reportar al Programa Nacional de Farmacovigilancia, los eventos adversos relacionados con el uso de los medicamentos.

**Resolución 1403/2007.**

**[https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=335](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=335).**

**3.9.59.** El 17 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015074768 del 12 de Junio de 2015 allegado por Janssen S.A. para el producto Ibrutinib Capsulas 140 mg.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.60.** El 17 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015075458 del 16 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Inmunoferon.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, ya que el médico tratante brinda opción alternativa al producto, con un suplemento dietario que tiene Registro sanitario vigente y no hay evidencia científica robusta de la utilidad del producto solicitado. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.61.** El 17 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015075456 del 16 de Junio de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Creatina Monohidrato 1,5/15 ml.

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la información que incluya los paraclínicos mediante los cuales hacen el diagnóstico de enfermedad mitocondrial, la evidencia científica que respalde el uso y los beneficios de la Creatina Monohidrato en los pacientes con esta patología, además de los parámetros clínicos y/o paraclínicos en los que la paciente ha mejorado desde que inicio el producto y que se pueden atribuir al uso de los mismos.

**3.9.62.** El 17 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015074114 del 11 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S para el producto Blinatumomab (Blincyto®).

**Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere informe sobre evolución y monitorización. Se recuerda el reporte obligatorio al INVIMA de los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento.**

**3.9.63.** El 17 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015073883 del 16 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S para el producto Carfilzomib Polvo Liofilizado.

**Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.**

**3.9.64.** El 17 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015074567 del 12 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S para el producto Carfilzomib Polvo Liofilizado.

**Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.65.** El 11 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación

y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 29 de Mayo de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015054510 del 05 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Riboflavina 100 mg.

**Concepto. Una vez evaluada la información allegada se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento en tanto se solicitó adjuntara estudios clínicos que soporten la eficacia del producto en la patología que presenta la paciente y se referenciaron estudios de tratamiento con Piridoxina mas no con Rivoftabina. Si bien dan respuesta satisfactoria a los otros requerimientos, la Sala no encuentra evidencia científica del uso de Riboflavina en deficiencia de Piridoxal Fosfato ni en Enfermedad Peroxisomal por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificada la solicitud.**

**3.9.66.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015073029 del 17 de Junio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida 40 mg. Cap.

**Concepto. Una vez evaluada la información allegada, se solicita al interesado que allegue ampliación por parte del médico tratante en el que justifique porque no se han usado otros medicamentos disponibles en el país como el Docetaxel, los cuales se mencionan en las líneas de tratamiento de las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de próstata del Ministerio de Salud y protección Social del año 2013 y por American Society of Clinical Oncology Clinical Practice (ASCO) (soporte bibliográfico que adjuntaron en esta solicitud).**

**3.9.67.** El 22 de junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 17 de junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015061623 del 05 de Junio de 2015 allegado por Al Pharma S.A para el producto L-arginina solución oral.

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dió respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, se encuentra justificada la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

**3.9.68.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 17 de junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015038628 del 22 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Nintedanib Capsulas 100 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios INPULSIS I y II, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.69.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015076859 del 17 de Junio de 2015 allegado por Sociedad Boheringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib Capsulas 150 y 100 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios INPULSIS I y II, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.70.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015076862 del 17 de Junio de 2015 allegado por Sociedad Boheringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib Capsulas 150 y 100 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios **INPULSIS I y II**, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (**Fibrosis Pulmonar Idiopática**) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.71.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077864 del 19 de Junio de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Daklinza Daclastavir 60 mg. Sunvepra (Asunaprevir).

**Concepto.** Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas en el mercado para su por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

**3.9.72.** El 02 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067996 del 29 de mayo de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Daklinza Daclastavir 60 mg. Sunvepra (Asunaprevir).

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.73.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077142 del 18 de Junio de 2015 allegado por Al Pharma S.A. para el producto Melfalan 50 MG.

**Concepto.** De acuerdo con los soportes, el producto **MELFALAN inyectable x 50 mg** continua en calidad de desabastecimiento y en el listado de medicamentos vitales no disponibles. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificada la importación por no disponibilidad del medicamento y que se debe dar cumplimiento a lo estipulado en la circular 100-00022 del 2013 en lo referente a manejo de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente.

**3.9.74.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078167 del 18 de Junio de 2015 allegado por Riddi Pharma S.A. para el producto Cloruro de Potasio 20 meq tab.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

**3.9.75.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077625 del 23 de Junio de 2015 allegado por Al Pharma S.A. para el producto Citrullina polvo 100 mg.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del

**producto solicitado en este caso particular. Se recomienda corregir la concentración del producto en la solicitud expresa y la cantidad solicitada en la formulación, ya que no corresponde con la dosis indicada.**

**3.9.76.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015076387 del 19 de Junio de 2015 allegado por Al Pharma S.A. para el producto Anagrelide 0.5 mg tableta.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.77.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078424 del 19 de Junio de 2015 allegado por Al Global Service Pharmaceutical S.A. para el producto Lomustine 100 mg cap.

**Concepto.** Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia el uso de las alternativas médicas y quirúrgicas disponibles en el mercado. En virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera está suficientemente justificado el uso para este caso en particular.

**3.9.78.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078776 del 22 de Junio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S para el producto Cyto q (Ubiquinol liposomal), Cytose (D- ribosa), Cytotine (creatina monohidrato), Cyto b2 (Riboflavina microencapsulada) Cyto b 7(biotina insípida concentrada).

**Concepto.** Luego de revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar:

- Historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los paraclínicos que confirman el diagnóstico clínico, los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que describen haber utilizado.
- La evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados.
- Corregir los datos en las fórmulas de los mismos, las cuales deben ser realizadas por el médico tratante.
- Debe corregir el número de documento de identidad en la solicitud expresa.
- Además, en el caso de Riboflavina aclarar la razón por la cual no se usa productos con este principio activo disponibles en el mercado colombiano, por ejemplo Riboflavina jarabe Registros INVIMA: 2006M- 009081 R, 2009 M – 002114- R' y 2013M-0014244.

**3.9.79.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078639 del 19 de Junio de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Daklinza Daclastavir 60 mg. Sunvepra (Asunaprevir).

**Concepto.** Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas en el mercado para su por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

**3.9.80.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077856 del 19 de Junio de 2015 allegado por Strennus Pharmaceutical Marketing. S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 UI.

**Concepto.** Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que la pancreatitis previa con la terapia de L-Asparaginasa es una Contraindicación para el uso de Asparaginasa Pegilada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.81.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación

y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015076382 del 17 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 UI.

**Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa y adjunten la copia del reporte realizado al programa nacional de Farmacovigilancia.**

**3.9.82.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078433 del 22 de Junio de 2015 allegado por Bayer. S.A.S para el producto Regorafenib 40 mg tab.

**Concepto. Revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente no ha recibido todas las alternativas terapéuticas disponibles, de acuerdo con los manejos de la guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto del Instituto Nacional de Cancerología (ejemplo Cetuximab, Mitomicina ) en virtud de lo cual la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos considera que el interesado debe ampliar la información sobre las razones clínicas y/científicas para no usar los medicamentos disponibles en el país.**

**3.9.83.** El 22 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de reposición mediante Radicado por correspondencia 15059483 del 10 de junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al oficio de negociación radicado 2015008975 del radicado inicial 2015040166 del 17 de Junio de 2015 allegado por Janssen Cilag S.A para el producto Ibrutinib 140 MG.

**Concepto. Una vez evaluada la información allegada en el recurso de reposición**

se evidencian soportes científicos que demuestran que esta paciente en particular se puede beneficiar del manejo con IBRUTINIB por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

**3.9.84.** El 24 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078635 del 22 de Junio de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Daclatasvir (Daklinza®) y Asunaprevir (Sunprevia®)

**Concepto.** Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas en el mercado para su por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

**3.9.85.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079850 del 24 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®) + Vitamina B2 (Riboflavina)

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y formula médica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente y los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados. Se recomienda corregir la forma farmacéutica y los nombres comerciales de los productos.

**3.9.86.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079852 del 24 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®) + Vitamina B2 (Riboflavina)

**Concepto.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y fórmula médica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente y los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados. Se recomienda corregir la forma farmacéutica, la cantidad y los nombres comerciales de los productos.

**3.9.87.** El 25 de Junio del 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079976 del 24 de Junio del 2015 allegado por Tecnofarma para el producto Enzalutamida 40 mg.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

### 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

#### 3.10.1. PARICALCITOL 5 µg/mL

Radicado : 15051509  
Fecha : 22/05/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 48 de 2012, numeral 3.4.17., ya que de este concepto se puede inferir que se está, mezclando dos clases de información a) Contraindicaciones y advertencias que debe ir al paciente en los empaques y b) información de prescripción para los médicos., en este orden de ideas, la información de prescripción solo interesa al médico, porque el paciente no entendería y por lo tanto determinada información no debe ir en empaques, en este sentido se solicita:

- Indicar cuáles son las contraindicaciones y advertencias que tendrían que incluirse en los empaques del producto de la referencia
- Que las demás recomendaciones hacen parte de la información que se debe suministrar al cuerpo médico para la prescripción del producto y que en consecuencia, es obligatorio que esta información vaya en las etiquetas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante el Acta No. 48 de 2012, numeral 3.4.17., en el sentido de indicar que las contraindicaciones, precauciones y advertencias a incluir en los empaques del producto de la referencia son las siguientes:

**Contraindicaciones:** No se debe administrar el paricalcitol inyectable a pacientes con evidencia de toxicidad a la vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de la formulación.

**Advertencias y Precauciones:**

La administración crónica y sobredosis de paricalcitol pueden producir hipercalcemia. Deben monitorearse los niveles de calcio y fósforo en suero. No debe administrarse simultáneamente con compuestos de fosfato o relacionados con la vitamina D. Debe tenerse precaución si se toma simultáneamente con compuestos digitálicos. Embarazo y lactancia.

### 3.11. CONSULTAS

#### 3.11.1. GOTABIOTIC D®

Expediente : 19950436  
Radicado : 2014134649  
Fecha : 2014/10/17  
Fecha CR : 2015/04/22  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos  
Titular : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición: Cada mL contiene 3 mg de tobramicina base, 0.2 mg de nafazolina clorhidrato, 0.05 mg de dexametasona

Forma Farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones : Afecciones inflamatorias oculares producidas por gérmenes sensibles a la tobramicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas y virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos. Adminístrese con precaución en pacientes con la función renal disminuida. Puede producir deterioro de la función auditiva.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica allegada en la renovación del producto, dado que no se encuentra conceptuada en Actas.

Características farmacológicas/propiedades: Acción farmacológica: La dexametasona es un potente agente antiinflamatorio esteroide que suprime la respuesta inflamatoria a una gran variedad de agentes. La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido hidrosoluble, bactericida, activo contra una gran variedad de agentes patógenos oftálmicos gramnegativos y grampositivos. Los estudios in vitro demuestran que la tobramicina es efectiva contra los siguientes microorganismos: *Staphylococcus*, incluyendo el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus epidermidis* (coagulasopositiva y coagulasa-negativa) y cepas resistentes a la penicilina; *Streptococcus*, incluyendo algunas cepas beta-hemolíticas grupo A, algunas especies no hemolíticas y algunos *Streptococcus pneumoniae*; *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, la mayoría de las cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*. Estudios de sensibilidad bacteriana demuestran que, en algunos casos, microorganismos resistentes a la gentamicina son susceptibles a la tobramicina. La nafazolina es un fármaco simpaticomimético imidazolínico con acción vasoconstrictora sobre el sistema vascular de la conjuntiva. Se presume que este efecto se debe a la estimulación directa ejercida por la droga sobre los receptores alfa-adrenérgicos en las arteriolas de la conjuntiva, lo cual produce una disminución de la congestión conjuntival.

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones externas del ojo y sus anexos causadas por gérmenes sensibles a la tobramicina y caracterizadas por la inflamación y la congestión de los tejidos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la fórmula.

Glaucoma de ángulo estrecho. Queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica).

Infecciones agudas de Vaccinia, Varicella y demás enfermedades virales de la córnea y conjuntiva. Infecciones micóticas del ojo.

#### Advertencias:

El uso prolongado de corticoides puede provocar hipertensión intraocular y/o glaucoma con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y campo visual y formación de catarata subcapsular posterior. El uso prolongado de corticoides puede además suprimir la respuesta inmunitaria del huésped e incrementar la posibilidad de una infección ocular secundaria. Con el uso tópico de corticoides se han producido perforaciones de esclerótica y córnea debido a una disminución en el grosor de éstas. Si este producto es utilizado durante 10 días o más, debe controlarse la presión intraocular diariamente.

Algunos pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la aplicación tópica de aminoglucósidos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad a la tobramicina, discontinuar su uso. Se recomienda quitar las lentes de contacto antes de aplicar Gotabiotic® D.

Los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO pueden experimentar una crisis hipertensiva severa si reciben un agente simpaticomimético. El empleo de nafazolina en niños, especialmente los de corta edad, puede provocar depresión del SNC hasta causar coma y una marcada reducción de la temperatura corporal. Gotabiotic® D es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación debe cuidarse de no tocar párpados, pestañas y zonas adyacentes ni ninguna otra superficie con el pico del frasco-gotero. Mantener el frasco-gotero cuidadosamente cerrado, y no usarlo después de las 4 semanas de abierto.

#### Precauciones:

Debe considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas persistentes de córnea luego de un tratamiento prolongado con corticoides. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes quienes, en muchos casos, habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del envase evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie. Los pacientes deben ser informados que el manipuleo inapropiado del envase puede contaminarlo provocando infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Si se desarrollara alguna otra afección en el transcurso del tratamiento (p. ej., trauma, cirugía o infección ocular) el paciente deberá informarla inmediatamente al médico para que juzgue la conveniencia de continuar con el uso del producto. El conservante –cloruro de benzalconio– puede ser absorbido por los lentes

de contacto blandos; estos pacientes deben esperar como mínimo 15 minutos luego de cada instalación para después colocarse los lentes.

Como con otros antibióticos, su uso prolongado puede derivar en una proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produjera una sobreinfección, deberá iniciarse un tratamiento apropiado. Puede desarrollarse una hipersensibilidad cruzada con otros antibióticos aminoglucósidos. Si se presenta hipersensibilidad con este producto, discontinuar su uso y cambiar el tratamiento. Si se administra tobramicina tópica oftálmica concomitantemente con antibióticos aminoglucósidos sistémicos, deberá controlarse la concentración sérica total de éstos. Utilizar el producto con precaución en presencia de hipertensión, trastornos cardiovasculares, hiperglucemia (diabetes) e hipertiroidismo.

**Interacciones:** El empleo concomitante de maprotilina o antidepresivos tricíclicos y nafazolina puede potenciar el efecto presor de nafazolina. Los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO pueden experimentar un crisis hipertensiva severa si reciben un agente simpaticomimético.

**Carcinogénesis/Mutagénesis/Trastornos de la fertilidad:** No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto sobre la fertilidad.

**Embarazo:** La dexametasona evidencia efectos teratogénicos en ratones y conejos hembras luego de la aplicación tópica oftálmica en niveles elevados, múltiples de la dosis terapéutica. En ratones, los corticoides provocan reabsorciones fetales y alteraciones específicas como fisura palatina. En conejos, los corticoides provocan reabsorciones letales y múltiples alteraciones que comprometen cabeza, oído, paladar, extremidades, etc. No se han efectuado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Este producto oftálmico podrá utilizarse durante el embarazo únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los recién nacidos de madres tratadas con dosis altas de corticoides durante el embarazo han sufrido signos de hipoadrenalismo.

**Lactancia:** Con la aplicación tópica los corticosteroides se absorben sistémicamente. Por lo tanto, debido al riesgo potencial de reacciones adversas por parte de la dexametasona en los niños que lactan, se debe decidir la interrupción del tratamiento o de la lactancia, considerando la importancia que este producto tenga para la madre.

**Empleo en pediatría:** La seguridad y eficacia del producto no han sido establecidas en niños.

**Efectos adversos:** Hipertensión intraocular. Formación de catarata subcapsular posterior. Infección ocular secundaria debido a agentes patógenos resistentes a la tobramicina, incluyendo herpes simple. Perforación del globo ocular. Infrecuentemente se han reportado ampollas filtrantes cuando se utilizan corticoides tópicos luego de una

cirugía de catarata. Puede producirse sensación de quemadura o picazón en casos aislados. Las reacciones adversas más frecuentes a la tobramicina aplicada tópicamente son la hipersensibilidad e irritación ocular localizada, incluyendo picazón e hinchazón de los párpados y eritema conjuntival. Estas reacciones se presentan en menos de 3% de los pacientes con tobramicina. Reacciones similares pueden ocurrir con el uso tópico de otros antibióticos aminoglucósidos. Otras reacciones adversas informadas son:

- Oculares: Midriasis, malestar, visión borrosa, queratitis punctata, lagrimeo.
- Sistémica: Mareos, cefaleas, náuseas, sudoración, nerviosismo, somnolencia, debilidad, hipertensión, alteraciones cardíacas, hiperglucemia.

**Dosificación y posología:** Según criterio médico. Como posología orientativa se recomienda instilar 1 ó 2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s), cada 2 ó 3 horas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia debe quedar así:

**Indicaciones:** Tratamiento de las infecciones externas del ojo y sus anexos causadas por gérmenes sensibles a la tobramicina y caracterizadas por la inflamación y la congestión de los tejidos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la fórmula.

Glaucoma de ángulo estrecho. Queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica).

Infecciones agudas de Vaccinia, Varicella y demás enfermedades virales de la córnea y conjuntiva. Infecciones micóticas del ojo.

**Advertencias:**

El uso prolongado de corticoides puede provocar hipertensión intraocular y/o glaucoma con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y campo visual y formación de catarata subcapsular posterior. El uso prolongado de corticoides puede además suprimir la respuesta inmunitaria del huésped e incrementar la posibilidad de una infección ocular secundaria. Con el uso tópico de corticoides se han producido perforaciones de esclerótica y córnea debido a una disminución en el grosor de éstas. Si este producto es utilizado durante 10 días o más, debe controlarse la presión intraocular diariamente.

Algunos pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la aplicación tópica de aminoglucósidos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad a la tobramicina,

descontinuar su uso. Se recomienda quitar las lentes de contacto antes de aplicar Gotabiotic® D.

Los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO pueden experimentar una crisis hipertensiva severa si reciben un agente simpaticomimético. El empleo de nafazolina en niños, especialmente los de corta edad, puede provocar depresión del SNC hasta causar coma y una marcada reducción de la temperatura corporal. Gotabiotic® D es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación debe cuidarse de no tocar párpados, pestañas y zonas adyacentes ni ninguna otra superficie con el pico del frasco-gotero. Mantener el frasco-gotero cuidadosamente cerrado, y no usarlo después de las 4 semanas de abierto.

#### Precauciones:

Debe considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas persistentes de córnea luego de un tratamiento prolongado con corticoides. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes quienes, en muchos casos, habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del envase evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie. Los pacientes deben ser informados que el manipuleo inapropiado del envase puede contaminarlo provocando infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Si se desarrollara alguna otra afección en el transcurso del tratamiento (p. ej., trauma, cirugía o infección ocular) el paciente deberá informarla inmediatamente al médico para que juzgue la conveniencia de continuar con el uso del producto. El conservante –cloruro de benzalconio– puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos; estos pacientes deben esperar como mínimo 15 minutos luego de cada instalación para después colocarse los lentes.

Como con otros antibióticos, su uso prolongado puede derivar en una proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produjera una sobreinfección, deberá iniciarse un tratamiento apropiado. Puede desarrollarse una hipersensibilidad cruzada con otros antibióticos aminoglucósidos. Si se presenta hipersensibilidad con este producto, discontinuar su uso y cambiar el tratamiento. Si se administra tobramicina tópica oftálmica concomitantemente con antibióticos aminoglucósidos sistémicos, deberá controlarse la concentración sérica total de éstos.

Utilizar el producto con precaución en presencia de hipertensión, trastornos cardiovasculares, hiperglucemia (diabetes) e hipertiroidismo.

**Interacciones:** El empleo concomitante de maprotilina o antidepresivos tricíclicos y nafazolina puede potenciar el efecto presor de nafazolina. Los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO pueden experimentar un crisis hipertensiva severa si reciben un agente simpaticomimético.

**Carcinogénesis/Mutagénesis/Trastornos de la fertilidad:** No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto sobre la fertilidad.

**Embarazo:** La dexametasona evidencia efectos teratogénicos en ratones y conejos hembras luego de la aplicación tópica oftálmica en niveles elevados, múltiplos de la dosis terapéutica. En ratones, los corticoides provocan reabsorciones fetales y alteraciones específicas como fisura palatina. En conejos, los corticoides provocan reabsorciones letales y múltiples alteraciones que comprometen cabeza, oído, paladar, extremidades, etc. No se han efectuado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Este producto oftálmico podrá utilizarse durante el embarazo únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los recién nacidos de madres tratadas con dosis altas de corticoides durante el embarazo han sufrido signos de hipoadrenalismo.

**Lactancia:** Con la aplicación tópica los corticosteroides se absorben sistémicamente. Por lo tanto, debido al riesgo potencial de reacciones adversas por parte de la dexametasona en los niños que lactan, se debe decidir la interrupción del tratamiento o de la lactancia, considerando la importancia que este producto tenga para la madre.

**Empleo en pediatría:** La seguridad y eficacia del producto no han sido establecidas en niños.

**Efectos adversos:** Hipertensión intraocular. Formación de catarata subcapsular posterior. Infección ocular secundaria debido a agentes patógenos resistentes a la tobramicina, incluyendo herpes simple. Perforación del globo ocular. Infrecuentemente se han reportado ampollas filtrantes cuando se utilizan corticoides tópicos luego de una cirugía de catarata. Puede producirse sensación de quemadura o picazón en casos aislados. Las reacciones adversas más frecuentes a la tobramicina aplicada tópicamente son la hipersensibilidad e irritación ocular localizada, incluyendo picazón e hinchazón de los párpados y eritema conjuntival. Estas reacciones se presentan en menos de 3% de los pacientes con tobramicina. Reacciones similares pueden ocurrir con el uso tópico de otros antibióticos aminoglucósidos. Otras reacciones adversas informadas son:

- **Oculares:** Midriasis, malestar, visión borrosa, queratitis punctata, lagrimeo.
- **Sistémica:** Mareos, cefaleas, náuseas, sudoración, nerviosismo, somnolencia, debilidad, hipertensión, alteraciones cardíacas, hiperglucemia.

**Dosificación y posología:** Según criterio médico. Como posología orientativa se recomienda instilar 1 ó 2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s), cada 2 ó 3 horas.

### 3.11.2. RADICADO 15051795/14103766/14067987/14103766/ 2014070171

Fecha : 22/05/2015  
Interesado : Genzyme Colombia S.A

El interesado allega a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora documento técnico informativo acerca de un bioterapéutico no comparable a la Imiglucerasa 212 U, del fabricante Korea Vaccine Co, titular ISU Abxis y radicado No. 2014070171.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Acusa recibo del documento técnico informativo presentado por el interesado.

### 3.11.3. RADICADO 15057909

Fecha : 05/05/2015  
Interesado : Grupo de Registro de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de cuál debe ser la presentación mínima de un método anticonceptivo para ser aprobado como muestra médica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las muestras médicas para los productos con anticonceptivos deben garantizar por lo menos un tratamiento completo de acuerdo con las presentaciones de 21, 28 ó 30 tabletas según sea el caso.

### 3.11.4. PURINETHOL 50 mg

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 46262  
Radicado : 2011095958 / 2015050086  
Fecha : 23/04/2015  
Fecha RCR : 18/02/2015  
Interesado : Al pharma S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2011095958, en el sentido de allegar la solicitud para la aprobación de la actualización de etiquetas del medicamento de la referencia, donde se evidencia la adición del texto “Riesgo de aparición de cáncer de infoma hepato esplénico de células T”, a las contraindicaciones y advertencias en las artes actualmente aprobadas, para dar respuesta satisfactoria al llamado a revisión de oficio.

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

### 3.11.5. RADICADO 15045621

Fecha : 07/05/2015  
Interesado : Expofarma S.A

El interesado informa a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos que para adelantar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, se encontró que el producto Nifedipino Capsula liberación prolongada de 30 mg, cuyo perfil de liberación es de 12 horas tiene un perfil diferente al producto que la entidad sugiere como comparador (Adalat Bayer), debido a que el Adalat de Bayer tiene un perfil de liberación de 24 horas. Por tanto se informa que no es posible comparar estos dos medicamentos ya que tiene dos perfiles de liberación diferentes.

De acuerdo a lo anterior el interesado solicita se indique:

- ¿Con quién se puede comparar?
- ¿Qué tipo de estudios farmacocinéticos se deben hacer?
- ¿Existe actualmente el Nifedipino 30 mg capsula de liberación prolongada de Novamend; Farmacapsulas CIA?
- ¿Qué estudios se adelantaron para obtener registro?

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, solicita al Grupo de Farmacovigilancia – Grupo de Programas Especiales un informe de seguridad sobre los productos con principio activo nifedipino, en especial lo relacionado con las formas de liberación.

En cuanto a la consulta en específico del comparador para el producto Nifedipino cápsulas de liberación prolongada 12 horas, la Sala ratifica que no hay un comparador de referencia que coincida con las características del producto mencionado, por lo que un estudio farmacocinético no sería suficiente para demostrar la seguridad y eficacia del producto y para esto se deben presentar estudios clínicos previa solicitud de Registro Sanitario.

### 3.12. ACLARACIONES

- 3.12.1. **FANHDI 250 UI FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO  
FANHDI 500 UI FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO  
FANHDI 1000 UI  
FANHDI 1500 UI**

Expediente : 201885/201884/20022505/20022502  
 Radicado : 2012136634 / 2013127866/2015049671/2015049675  
 Fecha : 2015/04/22  
 Interesado : Rochem Biocare Colombia S.A. / Grifols Colombia Ltda. / Suiphar de Colombia S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 19 de 2014, numeral 3.12.14., en el sentido de indicar la composición detallada para los productos de la referencia:

<u>Vial</u>	<u>250 UI</u>	<u>500 UI</u>	<u>1000 UI</u>	<u>1500 UI</u>
Principio activo				
Factor VIII:C	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI
FVW:RCo	300 UI	600UI	1200 UI	1800 UI
(Proteínas totales	≤90 mg	≤90 mg	≤90 mg	≤135mg)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 19 de 2014, numeral 3.12.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el sentido de indicar que la composición detallada del producto es:

<u>Vial</u>	<u>250 UI</u>	<u>500 UI</u>	<u>1000 UI</u>	<u>1500 UI</u>
Principio activo				
Factor VIII:C	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI
FWW:RCo	300 UI	600UI	1200 UI	1800 UI
(Proteínas totales	≤90 mg	≤90 mg	≤90 mg	≤135mg)

### 3.12.2. FANHDI 250 UI FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO

Radicado : 14017042/2015048224  
 Expediente : 201885  
 Fecha : 2015/04/20  
 Interesado : Instituto Grifols S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 19 de 2014, numeral 3.12.12., en el sentido de indicar la composición detallada el producto de la referencia:

<u>Vial</u>	<u>250 UI</u>
Principio activo	
Factor VIII:C	250 UI
FWW:RCo	300 UI
(Proteínas totales	≤90 mg

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 19 de 2014, numeral 3.12.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el sentido de indicar que la composición detallada del producto es:



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar si es necesario complementar las contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto en referencia para la renovación del registro sanitario.

**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 a alguno de los componentes.

**Precauciones y Advertencias:** Adminístrese lentamente en pacientes con disfunción hepática y renal disminuida, en prematuros, embarazo, lactancia y en pacientes ancianos.

### 3.12.4. BENZIRIN® VERDE ASEPTIC

Expediente : 20078118  
Radicado : 2014068948  
Fecha CR : 2014/06/09  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Tecnoquimicas S.A

Composición: Cada 100 mL de solución contiene bencidamina clorhidrato 0,15 g, cloruro de cetilpiridinio 0.05g

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico y antiséptico bucofaríngeo.

Contraindicaciones: Bencidamina clorhidrato: Está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Usualmente debe usarse sin diluir pero si se presenta ardor de la mucosa oral, la solución puede diluirse con agua. Evite el contacto con los ojos.

Cloruro de cetilpiridino: Está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de ingredientes de la fórmula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido.

Efectos Adversos: bencidamina clorhidrato: sus efectos adversos son leves, después del uso de preparaciones para boca y garganta se han reportado entumecimiento o ardor de la mucosa oral. También se pueden presentar en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, fotosensibilidad y broncoespasmo. Cloruro de cetilpiridino: puede casar náusea y vómito.

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 al Acta No. 51 de 2013 numeral 3.1.4.5., en el sentido de indicar correctamente la vía de administración para la forma farmacéutica "solución oral".

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.4.5., en el sentido de indicar que la vía de administración para la forma farmacéutica tabletas masticables es oral y la vía de administración para la solución oral es bucofaríngea.

### 3.12.5. FOLINATO DE CALCIO (EQUIVALENTE A ACIDO FOLINICO 50 mg/5 mL)

Expediente : 19946815  
Radicado : 2014098827  
Fecha : 2014/08/08  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Vitalis S.A C.I

Composición: Cada frasco vial contiene folinato de calcio 54,01 mg equivalente a ácido fólico 50 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado después del tratamiento del osteosarcoma con metotrexato en dosis altas. Para disminuir la toxicidad del metotrexato y contrarrestar los efectos del deterioro en la eliminación del metotrexato mismo y de las sobredosis de antagonistas de ácido fólico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática grave, embarazo. En casos de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación. Tratamiento inapropiado de la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a deficiencias de vitamina B12. Podría presentarse una remisión hematológica de la anemia al tiempo que continúa la progresión de las manifestaciones neurológicas. Solo debe administrarse a una mujer embarazada, si el beneficio potencial supera el riesgo esperado. Debe procederse con precaución cuando se administre a una madre que amamanta.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración y condición de venta relacionadas para el producto en mención, las cuales son:

- Indicaciones: Indicado después del tratamiento del osteosarcoma con metotrexato en dosis altas. Para disminuir la toxicidad del metotrexato y contrarrestar los efectos del deterioro en la eliminación del metotrexato mismo y de las sobredosis de antagonistas de ácido fólico.
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática grave, embarazo. En casos de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación. Tratamiento inapropiado de la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a deficiencias de vitamina B12. Podría presentarse una remisión hematológica de la anemia al tiempo que continúa la progresión de las manifestaciones neurológicas. Solo debe administrarse a una mujer embarazada, si el beneficio potencial supera el riesgo esperado. Debe procederse con precaución cuando se administre a una madre que amamanta.
- Vía de administración: IV, IM
- Condición de venta: Venta con formula médica

Lo anterior debido a que en el Acta No. 43 de 2003, numeral 2.3.15 se realizó la inclusión de Folinato de calcio equivalente a ácido folínico 50 mg con forma farmacéutica polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, a la norma farmacológica 6.0.0.0.N20. pero no se establecen las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, vía de administración y condición de venta

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia debe quedar así:

**Indicaciones:** Indicado después del tratamiento del osteosarcoma con metotrexato en dosis altas. Para disminuir la toxicidad del metotrexato y contrarrestar los efectos del deterioro en la eliminación del metotrexato mismo y de las sobredosis de antagonistas de ácido fólico.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática grave, embarazo. En casos de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación. Tratamiento inapropiado de la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a deficiencias de vitamina B12. Podría presentarse una remisión hematológica de la anemia al tiempo que continúa la progresión de las manifestaciones neurológicas. Solo debe administrarse a una mujer embarazada, si el beneficio potencial supera el riesgo esperado. Debe procederse con precaución cuando se administre a una madre que amamanta.

**Vía de administración:** IV, IM

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

**Norma farmacológica 6.0.0.0.N20.**

### 3.12.6. 5- FLUOROURACILO 500 mg SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 214790

Radicado : 2014139547

Fecha : 2014/10/27

Fecha CR : 2015/04/15

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

**Composición:** Cada vial de 10 mL contiene 5-Fluorouracilo 500 mg.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Tratamiento de los tumores malignos, principalmente del recto, colon, mama, estómago y páncreas, en pacientes en los cuales no es posible aplicar medidas quirúrgicas o cuando estas no hayan dado resultado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fluorouracilo, pacientes en mal estado nutricional, función de la médula ósea inferior a la normal o con infecciones potencialmente graves. Úsese bajo estricta vigilancia 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 aclarar la información aprobada según el Acta No. 01 de 2015, numeral 3.13.29, ya que la información referenciada en el inserto versión 2 de Diciembre de 2013 en cuanto a que en las contraindicaciones no se encuentra la siguiente información: “Pacientes en mal estado nutricional, función de la médula ósea inferior a la normal o con infecciones potencialmente graves. Úsese bajo estricta vigilancia médica”; la cual se encuentra aprobada en el Registro Sanitario otorgado mediante Resolución No. 2007029836 del 11/12/2007.

**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 2015, numeral 3.13.29., en el sentido de solicitar al interesado incluir en contraindicaciones “Pacientes en mal estado nutricional, función de la médula ósea inferior a la normal o con infecciones potencialmente graves. Úsese bajo estricta vigilancia médica”.

### 3.12.7. SULAMP DUO TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20077763  
Radicado : 2014065716  
Fecha : 03/06/2014  
Interesado : Galeno Química S.A.

Composición : Amoxicilina - Sulbactam

Forma Farmacéutica: Tableta Cubierta con Película

Indicaciones : Amoxicilina más es una asociación que conjuga un antibiótico bactericida con un inhibidor de las betalactamasas. La elección de Amoxicilina más Sulbactam debe basarse en datos de sensibilidad bacteriana. Los siguientes microorganismos son usualmente susceptibles: Cocos grampositivos, Cocos gramnegativos, Bacilos Gramnegativos.

Contraindicaciones y advertencias: Antecedentes de alergia a las penicilinas y/o cefalosporinas. El balance riesgo / beneficio deberá ser cuidadosamente evaluado en pacientes con: Historia de enfermedades gastrointestinales, especialmente colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a un antibiótico. Mononucleosis infecciosa.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar por la asociación de dos sales que no se encuentran aprobadas por la Normas Farmacológicas Amoxicilina Trihidrato 875 mg / Sulbactam Pivoxil 125 mg en la forma farmacéutica de tableta recubierta; cabe mencionar que dicha asociación se encuentra aprobada con la misma concentración y forma farmacéutica pero con sales diferentes Amoxicilina sódica 875 mg / Sulbactam sódica 125 mg norma farmacológica 4.1.1.1. N60 ATC J01CR021

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en la Norma Farmacológica 4.1.1.1.N60 las siguientes sales de la asociación ya aprobada, quedando así:

**Composición:** Amoxicilina Trihidrato 875 mg / Sulbactam Pivoxil 125 mg

**Indicaciones:** Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa, en las cuales las aminopenicilinas son el medicamento de elección.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Lo anterior según concepto emitido mediante Acta No. 37 del 2004, numeral 2.2.5.

**3.12.8. RADICADO 15048927**

Fecha : 15/05/2015

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Interesado : Allergan de Colombia

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 2015, numeral 3.10.2., en el sentido de indicar que la consulta fue realizada en forma general para todos los productos que contiene Toxina Botulínica Tipo A, por tanto se solicita:

Corregir la respuesta emitida por el INVIMA teniendo en cuenta que la consulta no fue realizada para un producto en particular.

Dar respuesta a los siguientes interrogantes de acuerdo a los fundamentos técnicos y científicos aplicables a productos biológicos

- Cuál es el criterio que está utilizando la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para extrapolar las indicaciones de la toxina botulínica tipo A marca Botox® (innovador), a las otras toxinas botulínicas tipo A que han ingresado al mercado Colombiano.
- Si la expedición del Registro sanitario puede dar la seguridad que la inmunogenicidad derivada y la eficacia en las diferentes toxinas botulínicas tipo A aprobadas en Colombia, es la misma en todas las indicaciones teniendo en cuenta que los mecanismos de acción de las enfermedades son diferentes.

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

### 3.12.9. LIFERTRON E

Expediente : 32993  
Radicado : 15049013  
Fecha : 15/05/2014  
Interesado : Colmed LTDA

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto de la referencia, el cual se encuentra en trámite de renovación, ya que mediante resolución No. 2010008599 del 7 de Abril de 2010 fue aprobada la evaluación farmacéutica, indicándose que los principios activos, concentraciones y forma farmacéutica se

encuentran aprobados en la norma farmacológica 21.4.2.1N10, sin embargo tal concepto, así como las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran conceptuadas en actas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencias son las que se concedieron con el Registro Sanitario, las cuales son:

**Indicaciones:** Deficiencia de vitamina A y E.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes. Ceñirse únicamente a la dosis recomendada. Utilizar por periodos prolongados puede causar hipervitaminosis. Adminístrese con precaución durante el primer trimestre de embarazo y en menores de edad.

**Norma Farmacológica:** 21.4.2.1.N10

### 3.12.10. PRAVASTATINA SODICA 10 mg

Expediente : 6326  
Radicado : 15049016  
Fecha : 15/05/2014  
Interesado : Colmed LTDA

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto de la referencia, considerando que el principio activo, concentración y forma farmacéutica se encuentran aprobados en la norma farmacológica 8.2.4.0.N10 y que mediante resolución No. 2005018645 del 30 de Septiembre de 2015 fue renovado el registro sanitario. Sin embargo las contraindicaciones no se encuentran conceptuadas en actas, mientras que las indicaciones se soportan según el Acta 32 de 1997, numeral 2.2.4.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia, son:

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, cuando la dieta y otras medidas han sido inadecuadas. Reductor del colesterol en

**hipercolesterolemia confirmada con trigliceridemia cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad principal.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad hepática aguda, embarazo, lactancia, menores de quince (15) años de edad. Se desconoce la seguridad de este medicamento en tratamientos a largo plazo, por lo tanto se debe hacer control periódico de la función hepática y CPK.

**3.12.11. DUORINOX®**

Expediente : 20067610  
Radicado : 14002763 / 2013111926 / 2014022232 / 15049212  
Fecha : 150/05/2015  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.6.2., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica del producto es Spray nasal (suspensión).

**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. 05 de 2014, numeral 3.1.6.2., en el sentido de corregir la forma farmacéutica para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

**“Forma farmacéutica: Spray nasal (suspensión).”**

**3.12.12. IBUPROFENO 400 mg + CAFEINA 60 mg**

Radicado : 13107584 / 15053878  
Fecha : 27/05/2015  
Interesado : ReyMax

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.6., en el sentido de indicar que la solicitud de inclusión en norma farmacológica es

Ibuprofeno 400mg + Cafeína 60 mg cápsula blanda y no como aparece en el acta citada.

**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. 05 de 2014, numeral 3.1.6.2., en el sentido de indicar que la asociación de Ibuprofeno 400 mg + Cafeína 60 mg Cápsula blanda se incluyó en la norma farmacológica 19.4.0.0.N50.

**3.12.13. INMUNOKAST 4 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES  
INMUNOKAST 5 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES  
INMUNOKAST 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Radicado : 14116041 / 15054137  
Fecha : 28/05/2015  
Interesado : Grunenthal Colombiana 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. 28 de 2014, numeral 3.10.4., en el sentido de indicar que los expedientes de productos inmunokast 4 mg y 5 mg son 19984438 y 19984439, respectivamente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2013, numeral 3.10.4., en el sentido corregir el número de expediente para los siguientes productos:

**INMUNOKAST 4 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES, exp: 19984438  
INMUNOKAST 5 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES, exp: 19984439**

**3.12.14. ÁCIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 mL**

Radicado : 15055359  
Fecha : 01/06/2015  
Interesado : Comfarma Operador – Savia Salud EPS

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar la indicación INVIMA para el producto de la referencia, “Regulador del metabolismo óseo. Prevención de complicaciones óseas (fracturas

patológicas comprensión medular irritación o cirugía de hueso a de la hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afecten el hueso. Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM)". Debido a que no se comprende si bajo la definición, "regulador del metabolismo óseo", se puede incluir en el manejo preventivo de pacientes con tumores sólidos con riesgo de osteoporosis, sin confirmación del mismo, y sin evidencia de metástasis óseas que afecten el hueso.

La definición antes descrita genera la dualidad en el prescriptor, por tanto se solicita claridad en lo que incluye dicha definición para emitir conceptos al momento de la auditoria del medicamento, que por las condiciones clínicas de los pacientes no se encuentre cubierto por el POS

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora aclara al interesado que las indicaciones del principio activo **Ácido Zoledrónico en concentración de 4mg/5mL**, son únicamente las siguientes:

**Tratamiento de la hipercalcemia maligna (HCM), definida como una concentración de calcio sérico corregida en función de la albúmina (CCA) > 12,0 mg/dl [3,0 mmol/l]. Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, radioterapia o cirugía óseas, o hipercalcemia tumoral) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.**

### 3.12.15. **PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCÓCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)**

Expediente : 20011362  
Radicado : 2014156748 / 2014019329 / 2014172117  
Interesado : Pfizer S.A.S

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.3.9., en el sentido de indicar que el interesado es Pfizer S.A.S y que las indicaciones son las enunciadas a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

#### **Nuevas Indicaciones**

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes: Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus.

Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales. Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: personas, incluidas aquellas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea

Adicionalmente la Sala ratifica la aprobación de la IPP basada en CDS versión 15.0 de Diciembre 12 de 2013 y del Inserto basado en CDS versión 15.0 de Diciembre 12 de 2013

### 3.12.16. SOOLANTRA 10 mg/g CREMA

Expediente : 20082013

Radicado : 2014112554/2015024507

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.5.1., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustar el inserto, la información para prescribir y las características del producto a la indicación conceptuada.

### 3.12.17. ASAWIN 100 mg TABLETAS

Expediente: 57642  
Radicado: 2015032407

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2015 primera parte, numeral 3.14.8., en el sentido de indicar que:

El interesado debe ajustar la posología a la indicación aprobada para esta concentración según concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2014, numeral 3.14.24.

Adicionalmente la Sala considera que las contraindicaciones para el producto de la referencia deben quedar así:

**Contraindicaciones:** - Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. - Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. - Reacciones alérgicas a ácido acetyl salicílico o AINEs. - Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. - Disfunción hepática severa. - Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Teniendo en cuenta lo anterior la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y reenviarlo para su evaluación.

### 3.12.18. LOSARBAY® COMPRIMIDOS RECUBIERTO 100 mg

Expediente: 20005114  
Radicado: 2015025541

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 11 de 2015 primera parte numeral 3.13.62., en el sentido de indicar que debe ajustar el inserto y la información Para Prescribir a las contraindicaciones, advertencias, precauciones, posología y grupo etario aprobadas en el Registro Sanitario.

**3.12.19. BORTEZOMIB 3.5 mg**

Expediente : 20054878  
Radicado : 2014048015/2015080117

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.13.10, respecto a la versión del inserto y la Información para prescribir, siendo la correcta inserto Versión 2 / Noviembre 24 de 2014 e Información para prescribir Versión 2 / Noviembre 24 de 2014 y no como figura en esta.

**3.12.20. PACLITAXEL® 150 mg /25 mL  
PACLITAXEL® 100 mg /16.67 mL  
PACLITAXEL® 300 mg /50 mL**

Expediente : 20055999/20056001/20056002

**CONCEPTO:** La Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 50 de 2013, numeral 3.13.8., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustar el inserto a las Contraindicaciones aprobadas en el Registro Sanitario, las cuales son:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxetilado, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con menos de 1500 celulas/mm<sup>3</sup>, en pacientes con trastornos de conducción cardiaca. Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides y antihistamínicos se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.

**3.12.21. GALVUS® MET 50/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA  
GALVUS® MET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 50 mg  
/1000 mg  
GALVUS® MET COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA 50  
mg/850 mg**

Expediente : 20003706 / 19998394 / 19998393  
Radicado : 2014117065 / 2014117068 / 2014117071  
Fecha : 2014/09/12  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Pharma Produktions GMBH

Composición: Cada tableta con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg  
Cada comprimido recubierto con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg  
Cada comprimido recubierto con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.9.2., en el sentido que recomienda aprobar la Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014 para los productos de la referencia.

**3.12.22. DIOVAN® 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 160 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 320 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20039359/19927736/20039358/19942323  
Radicado : 2015010742/2015010738/2015010744/2015010746  
Fecha : 2015/02/03  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 80 mg, 40 mg, 160 mg y 320 mg de valsartan.

**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 2015, numeral 3.4.3., en el sentido que recomienda aprobar la Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC-0728-s de 3 de Diciembre de 2014 para los productos de la referencia.

### 3.12.23. SEROXAT® CR 25 mg

Expediente : 19938739

Radicado : 2015017754 / 2014088054

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2015 Primera parte numeral 3.13.16., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

**-Nuevas Interacciones:**

**Fármacos serotoninérgicos:**

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con Seroxat CR.

El uso concomitante de Seroxat e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiotico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

**Pimozida:**

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Seroxat CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

## Enzimas metabolizadoras de fármacos:

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

**Fosamprenavir/ritonavir:** La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

**Prociclidina:** La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

**Anticonvulsivos:** carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

## Bloqueadores Neuromusculares

Los ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

## Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej.

amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

#### CYP3A4:

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- Alimentos
- Antiácidos
- Digoxina
- Propranolol
- Alcohol: La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de *Seroxat* y alcohol.

#### -Nuevos Efectos Adversos:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de

sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), muy raro ( $< 1/10,000$ ), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

#### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

**No comunes:** hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

**Muy raros:** trombocitopenia.

#### Trastornos del sistema inmunitario:

**Muy raros:** reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

#### Trastornos endocrinos:

**Muy raros:** síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

#### Trastornos metabólicos y nutricionales:

**Comunes:** Aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.

**Raros:** Hiponatriemia.

Los casos comunicados de hiponatriemia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

#### Trastornos psiquiátricos:

**Comunes:** Somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado

(incluyendo **pesadillas**).  
**No comunes: Confusión, alucinaciones.**  
**Raros: Reacciones maníacas.**  
**Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Comunes: Mareos, temblores, cefalea.**

**No comunes: Trastornos extrapiramidales.**

**Raros: Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).**

**Muy raros: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).**

**Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.**

**Trastornos oculares:**

**Comunes: Visión borrosa.**

**No comunes: Midriasis**

**Muy raros: Glaucoma agudo**

**Trastornos cardiacos:**

**No comunes: Taquicardia sinusal.**

**Trastornos vasculares:**

**No comunes: Hipotensión ortostática.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Comunes: Bostezos.**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Muy comunes: Náuseas.**

**Comunes: Estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca**

**Muy raros: Hemorragia gastrointestinal.**

**Trastornos hepatobiliares:**

**Raros: Elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.**

**Muy raros: Eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos)**

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Comunes: Sudoración.**

**No comunes: Exantema.**

**Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.**

**Trastornos renales y urinarios:**

**No comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.**

**Trastornos mamarios y del aparato reproductor:**

**Muy comunes: disfunción sexual.**

**Raros: hiperprolactinemia / galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).**

### Trastornos generales y en el sitio de administración:

**Comunes:** Astenia, aumento del peso corporal.

**Muy raros:** Edema periférico.

**Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:**

**Comunes:** Mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

**No comunes:** Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con Seroxat (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente

### Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas:

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender

el tratamiento con Seroxat, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

#### -Propiedades farmacológicas:

##### Farmacodinamia:

##### Mecanismo de Acción:

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.

La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.

De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

##### Efectos Farmacodinámicos:

La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.

Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o triptófano.

Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza “similar a la anfetamina”.

Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardiaca y ECG.

Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

#### Farmacocinética:

##### - Absorción:

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de paroxetina CR controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco in vivo, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de paroxetina CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.

Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

##### - Distribución:

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo se encuentra en el plasma.

Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.

No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico.

##### - Metabolismo:

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.

El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

**- Eliminación:**

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica. La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.

La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

**Poblaciones Especiales de Pacientes:**

**-Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática:**

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

**3.12.24. SEROXAT® CR 25 mg**

Expediente : 19938740

Radicado : 2015017758 / 2014089202

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2015, numeral 3.13.14., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

**Nuevas Interacciones:**

### Fármacos serotoninérgicos:

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con Seroxat CR.

El uso concomitante de Seroxat e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolid, un antibiotico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

### Pimozida:

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Seroxat CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

### Enzimas metabolizadoras de fármacos:

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

**Fosamprenavir/ritonavir:** La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

**Prociclidina:** La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

**Anticonvulsivos:** carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

### **Bloqueadores Neuromusculares**

Los ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

### **Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:**

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

### **CYP3A4:**

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina

con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- Alimentos
- Antiácidos
- Digoxina
- Propranolol
- Alcohol: La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de *Seroxat* y alcohol.

#### Nuevos Efectos Adversos:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), muy raro ( $< 1/10,000$ ), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

#### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

**No comunes:** hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

**Muy raros:** trombocitopenia.

**Trastornos del sistema inmunitario:**

**Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).**

**Trastornos endocrinos:**

**Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).**

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

**Comunes: Aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.**

**Raros: Hiponatriemia.**

**Los casos comunicados de hiponatriemia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).**

**Trastornos psiquiátricos:**

**Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).**

**No comunes: Confusión, alucinaciones.**

**Raros: Reacciones maníacas.**

**Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Comunes: Mareos, temblores, cefalea.**

**No comunes: Trastornos extrapiramidales.**

**Raros: Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).**

**Muy raros: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).**

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

**Trastornos oculares:**

**Comunes:** Visión borrosa.

**No comunes:** Midriasis

**Muy raros:** Glaucoma agudo

**Trastornos cardiacos:**

**No comunes:** Taquicardia sinusal.

**Trastornos vasculares:**

**No comunes:** Hipotensión ortostática.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Comunes:** Bostezos.

**Trastornos gastrointestinales:**

**Muy comunes:** Náuseas.

**Comunes:** Estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca

**Muy raros:** Hemorragia gastrointestinal.

**Trastornos hepatobiliares:**

**Raros:** Elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

**Muy raros:** Eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos)

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la

administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Comunes: Sudoración.**

**No comunes: Exantema.**

**Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.**

#### **Trastornos renales y urinarios:**

**No comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.**

#### **Trastornos mamarios y del aparato reproductor:**

**Muy comunes: disfunción sexual.**

**Raros: hiperprolactinemia / galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).**

#### **Trastornos generales y en el sitio de administración:**

**Comunes: Astenia, aumento del peso corporal.**

**Muy raros: Edema periférico.**

**Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:**

**Comunes: Mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.**

**No comunes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.**

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con Seroxat (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar

estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente

#### **Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas:**

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con Seroxat, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

#### **Propiedades farmacológicas:**

##### **Farmacodinamia:**

##### **Mecanismo de Acción:**

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.

La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.

De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

#### Efectos Farmacodinámicos:

La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.

Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o triptófano.

Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza “similar a la anfetamina”.

Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardíaca y ECG.

Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

#### Farmacocinética:

##### - Absorción:

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de paroxetina CR controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco *in vivo*, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de paroxetina CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación

controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.

Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

- **Distribución:**

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo se encuentra en el plasma.

Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.

No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico.

- **Metabolismo:**

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.

El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

- **Eliminación:**

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica. La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.

La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

**Poblaciones Especiales de Pacientes:**

**-Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática:**

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

**3.12.25. MIFEPRISTONA LINEPHARMA®**

Expediente : 20079904

Radicado : 2014088618/14086066/2015026661

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.8.1., en el sentido de indicar lo siguiente:

**Composición:** Cada tableta contiene mifepristona 200 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas de liberación inmediata

**Norma Farmacológica:** 9.2.3.0.N.10

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 aclara que el Acta Correcta es el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.11.1., y no el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.1.

**3.12.26. KIDCAL POLVO CON DHA.**

Expediente : 20081939

Radicado : 2014111418

Se solicita, a la sala revisar nuevamente esta solicitud conceptuada en el Acta 24 de 2014 numeral 3.1.4.6., ya que el grupo de Registros Sanitarios de Fitoterapéuticos, Medicamentos Homeopáticos y Suplementos revisó el trámite y cumple con decreto 3863 de 2008 Anexo 1 en lo que respecta a cantidades máximas permitidas para vitaminas y minerales. Pero no cumple con el grupo Etario que es, Niños mayores de 4 años.

Nutriente	Valores de Referencia (VRD) mayores de 4 años	Cont. max Dec. 3863	Cont. KIDCAL por porción 12 g
Calcio (Como carbonato de calcio)	1000 mg	1500 <del>6</del> mg	600 mg
Vitamina A (Como vitamina A acetato)	1500 mcg /5000UI	3000 mcg / 100001UI	1500 UI
Vitamina D3 (Como Vitamina D3 seca 100.000 UI/g)	10 mcg/400UI	50 mcg / 2000 UI	400UI
Vitamina C (Como vitamina C recubierta)	60 mg	1000 mg	60 mg
Hierro (Como fumarato ferroso) 0,08g	18 mg	45 mg	9.6 mg
Magnesio (Como óxido de magnesio)	400 mg	350 <del>7</del> mg	12 mg
Zinc (Como óxido de zinc)	15 mg	40 mg	7.5 mg
DHA (Como omega en polvo)			60 mg
Hierro (Cacao en polvo)	18 mg	45 mg	2.4 mg
Magnesio (Cacao en polvo)	400 mg	350 <del>7</del> mg	37.5 mg

Consumo superior a 1600 mg de calcio pueden ocasionar cálculos renales, hipercalcemia, síndrome lácteo – alcalino e insuficiencia renal.

Los UI del fósforo y el magnesio aplica solo para consumos a partir de suplementos dietarios.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar información que soporte la seguridad y eficacia en la indicación propuesta para niños menores de 4 años.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1. al 3.12., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 24 de Junio de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

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**

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**

Miembro SEMPB Comisión Revisora

Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

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

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

Acta No. 12 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1