

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 21

#### SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

05, 06, 07 y 08 DE OCTUBRE 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
    - 3.1.3. 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
    - 3.1.11. NUEVA VIA DE ADMINISTRACIÓN
  - 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
  - 3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

## 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. 19 de 2015 SEMPB  
 Acta No. 20 Primera parte de 2015 SEMPB  
 Acta No. 20 Segunda parte de 2015 SEMPB

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

##### 3.1.1.1. STIVARGA

Expediente : 20088757  
 Radicado : 2015012237 /2015047438  
 Fecha : 13/08/2015

Interesado : Bayer S.A.  
Fabricante : Bayer Pharma AG.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados para dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos:

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis poshepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

#### Pacientes con tumores KRAS mutado:

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

#### Hemorragia:

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Stivarga.

#### Isquemia e infarto cardíacos:

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio. Los pacientes con angina inestable o angina de nueva aparición (en los 3 meses previos al inicio de la terapia con Stivarga), infarto de miocardio reciente (en los 6 meses previos al inicio de la terapia con Stivarga) y con insuficiencia cardíaca grado 2 o mayor de la clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York (New York Heart Association, NYHA) se excluyeron de los estudios clínicos.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES):

Se han informado casos de SLPR en relación con el tratamiento con Stivarga. Los signos y los síntomas del SLPR incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de

SLPR requiere confirmación mediante diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan SLPR, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de soporte de otros síntomas.

#### Perforación y fístula gastrointestinales:

Se ha informado perforación y fístula gastrointestinal (incluyendo desenlaces mortales) en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación o fístula gastrointestinal.

#### Hipertensión arterial:

Stivarga se ha asociado con un aumento en la incidencia de hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico. En caso de crisis hipertensiva, Stivarga debe suspenderse.

#### Complicaciones de la cicatrización de heridas:

Debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ella, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se someterán a procedimientos quirúrgicos mayores. La decisión de reanudar el tratamiento con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundamentarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

#### Toxicidad dermatológica:

La reacción cutánea de manos y pies (RCMP) o el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la RCMP incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la RCMP puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Debe considerarse la reducción y/o la interrupción temporal de Stivarga, o en casos persistentes o graves, su discontinuación permanente.

#### Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio:

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipopotasemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación permanente del tratamiento con Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes

Información importante sobre algunos de los componentes:

Cada dosis diaria de 160 mg contiene 2.427 mmol (o 55.8 mg) de sodio. Para ser considerado por pacientes que requieren una dieta con contenido controlado de sodio. Cada dosis diaria de 160 mg contiene 1.68 mg de lecitina (derivada de la soya).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de concebir / Anticoncepción en hombres y mujeres:

Debe informarse a las mujeres con capacidad de concebir que el regorafenib puede causar daño fetal.

Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de completada la terapia.

Embarazo:

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado que se produce toxicidad reproductiva.

No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche. No puede descartarse el riesgo para el niño en el período de lactancia. Regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

**Fertilidad:**

No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

**Reacciones adversas:****Resumen del perfil de seguridad:**

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 1,200 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 500 pacientes en un ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico. Las reacciones adversas al fármaco más graves en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal.

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia ( $\geq 30\%$ ) en pacientes que recibieron Stivarga son astenia/fatiga, reacción cutánea de manos y pies, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión, disfonía e infección.

**Lista tabulada de reacciones adversas:**

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga se presentan en la Tabla 3. Están clasificadas por clase de sistema u órgano, con el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al fármaco se agrupan de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); y raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco (RAF) informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga

| Clase de sistema u órgano (MedDRA)    | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras  |
|---------------------------------------|----------------|------------|-----------------|--|
| Infecciones e<br>infestaciones        | Infección      |            |                 |  |
| Neoplasias e<br>benignas,<br>malignas |                |            |                 | Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células escamosas |

| Clase de sistema u órgano (MedDRA)                  | Muy frecuentes                                       | Frecuentes   | Poco frecuentes   | Raras   |
|---|--|--|---|---|
| inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)         |  |  |   |   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Trombocitopenia<br>Anemia                            | Leucopenia   |   |   |
| <i>Trastornos del sistema inmunitario</i>           |  |  | <i>Reacción de hipersensibilidad</i>                      |   |
| Trastornos endocrinos                               |  | Hipotiroidismo   |   |   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        | Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos | Hipopotasemia<br>Hipofosfatemia<br>Hipocalcemia<br>Hiponatremia<br>Hipomagnesemia<br>Hiperuricemia |   |   |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Cefalea  | Temblor  |   | Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)  |
| Trastornos cardíacos                                |  |  | Infarto de miocardio<br>Isquemia de miocardio             |   |
| Trastornos vasculares                               | Hemorragia*<br>Hipertensión                          |  | Crisis hipertensiva                                       |   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disfonía   |  |   |   |
| Trastornos gastrointestinales                       | Diarrea<br>Estomatitis<br>Vómitos<br>Náuseas         | Trastornos del gusto<br>Boca seca<br>Reflujo gastroesofágico<br>Gastroenteritis                    | Perforación gastrointestinal*<br>Fístula gastrointestinal |   |
| Trastornos hepatobiliares                           | Hiperbilirrubinemia                                  | Aumento de las transaminasas   | Lesión hepática grave*#                                   |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Reacción cutánea de manos y pies**<br>Erupción       | Piel seca  | Trastorno de las uñas<br>Eritema multiforme               | Síndrome de Stevens-Johnson<br>Necrólisis epidérmica tóxica |

| Clase de sistema u órgano (MedDRA)                                | Muy frecuentes  | Frecuentes  | Poco frecuentes | Raras |
|---|---|---|-----------------|-------|
|   | Alopecia  | Erupción exfoliativa  |                 |       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |   | Rigidez musculoesquelética  |                 |       |
| Trastornos renales y urinarios                                    |   | Proteinuria   |                 |       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia/fatiga<br>Dolor<br>Fiebre<br>Inflamación de la mucosa |   |                 |       |
| Exploraciones complementarias                                     | Pérdida de peso   | Aumento de la amilasa<br>Aumento de la lipasa<br>Índice internacional normalizado (INR) anómalo |                 |       |

\* Se han informado casos mortales

\*\* Síndrome de eritodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

# De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) del grupo de trabajo internacional de expertos en LHIF.

#### Descripción de reacciones adversas selectas:

Se produjo lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) grave con desenlace mortal en 3 pacientes de más de 1,200 pacientes tratados con Stivarga en todos los ensayos clínicos (0.25%). Dos de los pacientes tenían metástasis hepáticas. En estos pacientes la disfunción hepática se inició dentro de los 2 primeros meses de terapia y se caracterizó por un patrón de lesión hepatocelular con aumentos de las transaminasas > 20 veces el ULN, seguidos de un aumento de la bilirrubina. Las biopsias hepáticas de 2 pacientes mostraron necrosis hepatocelular con infiltración por células inflamatorias.

En dos ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 19.3% en pacientes tratados con Stivarga. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 16.9%), con la epistaxis como evento más notorio (7.6%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.6%) e involucraron los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

En dos ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31.0% comparado con 14.4%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.9%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (6.8%), nasofaringitis (4.2%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones micóticas sistémicas (2.4%). No se observó ninguna diferencia en los desenlaces mortales asociados con la infección entre los grupos de tratamiento (0.6% en el grupo de Stivarga en comparación con el 0.6% en el grupo de placebo).

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico, la incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies fue del 45.2% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 7.1% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de reacciones cutáneas de manos y pies en pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 28.6%, CCR). La incidencia de reacción cutánea de manos y pies de Grado 3 fue del 16.6% (CCR). La incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies (78.4% CCR) fue superior en los pacientes asiáticos tratados con Stivarga comparados con otras etnias. La incidencia de reacciones cutáneas de manos y pies de Grado 3 en asiáticos fue del 28.4% (CCR).

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico, la incidencia general de hipertensión fue del 30.4% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 7.9% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.8 %, CCR). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 7.6% (CCR).

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico, la incidencia general de proteinuria emergente del tratamiento fue del 7.4% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 2.4% de los pacientes que recibieron placebo. De estos eventos, el 40.5% de los del grupo tratado con Stivarga y el 66.7% de los del grupo tratado con placebo se han informado como no recuperados / no resueltos.

En todos los ensayos clínicos, los eventos correspondientes a trastornos cardíacos (de todos los grados) se informaron con mayor frecuencia (20.5% frente a 10.4%) en los pacientes de 75 años o más tratados con Stivarga (N=78) que en los pacientes menores de 75 años tratados con Stivarga (N=995).

Alteraciones en los análisis de laboratorio:

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los ensayos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 4

Tabla 4: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT)

| Parámetro de laboratorio<br>(en % de muestras investigadas) | Stivarga más la MAA <sup>§</sup><br>(N=500) |          |          | Placebo más la MAA <sup>§</sup><br>(N=253) |          |          |
|---|---|----------|----------|--|----------|----------|
|   | Todos los grados*                           | Grado 3* | Grado 4* | Todos los grados*                          | Grado 3* | Grado 4* |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>      |   |          |          |  |          |          |
| Disminución de la hemoglobina                               | 78.5  | 4.7      | 0.6      | 66.3                                       | 2.8      | 0        |
| Disminución del recuento plaquetario                        | 40.5  | 2.4      | 0.4      | 16.8                                       | 0.4      | 0        |
| Disminución del recuento de neutrófilos                     | 2.8   | 0.6      | 0        | 0  | 0        | 0        |
| Disminución del recuento de linfocitos                      | 54.1  | 9.3      | 0        | 34.4                                       | 3.2      | 0        |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>         |   |          |          |  |          |          |
| Disminución del calcio                                      | 59.3  | 1.0      | 0.2      | 18.3                                       | 1.2      | 0        |
| Disminución del potasio                                     | 25.7  | 4.3      | 0        | 8.3  | 0.4      | 0        |
| Disminución del fosfato                                     | 57.4  | 30.5     | 0.6      | 11.1                                       | 3.6      | 0        |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>                           |   |          |          |  |          |          |
| Aumento de la bilirrubina                                   | 44.6  | 9.6      | 2.6      | 17.1                                       | 5.2      | 3.2      |
| Aumento de la AST   | 65.0  | 5.3      | 0.6      | 45.6                                       | 4.4      | 0.8      |
| Aumento de la ALT   | 45.2  | 4.9      | 0.6      | 29.8                                       | 2.8      | 0.4      |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                       |   |          |          |  |          |          |
| Proteinuria   | 59.7  | 0.4      | 0        | 34.1                                       | 0.4      | 0        |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                        |   |          |          |  |          |          |
| Aumento del Índice internacional normalizado (INR)**        | 23.7  | 4.2      | -#       | 16.6                                       | 1.6      | -#       |
| Aumento de la lipasa  | 46.0  | 9.4      | 2.0      | 18.7                                       | 2.8      | 1.6      |
| Aumento de la amilasa                                       | 25.5  | 2.2      | 0.4      | 16.7                                       | 2.0      | 0.4      |

§ Mejor atención de apoyo

\* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), Versión 3.0

\*\* Índice internacional normalizado

# Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Inhibidores de CYP3A4 y UGT1A9 / inductores de CYP3A4:

*Los datos in vitro* indican que regorafenib es metabolizado por la citocromo CYP3A4 y la uridina difosfato glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media del regorafenib (área bajo la curva [area under the curve, AUC]) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición de regorafenib y sus metabolitos en estado estable.

Debe evitarse la administración concomitante de un inhibidor potente de UGT1A9 (p. ej., ácido mefenámico, diflunisal y ácido niflúmico) durante el tratamiento con regorafenib, ya que no se ha estudiado su influencia sobre la exposición a regorafenib y sus metabolitos en estado estable.

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución del AUC del regorafenib de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial o con un potencial mínimo para inducir el CYP3A4.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9:

*Los datos in vitro* indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen *in vivo* en estado estable. La administración de regorafenib con un corte de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un aumento de aproximadamente el 44% en el AUC de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento del AUC de irinotecán de aproximadamente el 28%. Esto indica que la administración concomitante

de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9.

Proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) y sustratos de glicoproteína P:

Los datos *in vitro* indican que regorafenib, M-2 y M-5 son inhibidores de la BCRP (valores de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 40 a 70 nanomolar [regorafenib], 390 nanomolar [metabolito M-2] y 150 nanomolar [metabolito M-5]) y que regorafenib y M-2 son inhibidores de la glicoproteína P (valor de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 2 micromolar [regorafenib] y 1.5 micromolar [metabolito M-2]) en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado estable. La co-administración de regorafenib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP concomitantes, como metotrexate, o sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina.

Inhibidores de la glicoproteína P y la BCRP / inductores de la glicoproteína P y la BCRP:

Los estudios *in vitro* indican que M-2 y M-5 son sustratos de la glicoproteína P y la BCRP. Los inhibidores e inductores de la BCRP y la glicoproteína P pueden interferir en la exposición a M-2 y M-5. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP:

Los datos *in vitro* indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8 (valor K<sub>i</sub> de 0.6 micromolar), CYP2C9 (valor K<sub>i</sub> de 4.7 micromolar), CYP2B6 (valor K<sub>i</sub> de 5.2 micromolar) en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria *in vitro* hacia el CYP3A4 (valor K<sub>i</sub> de 11.1 micromolar) y CYP2C19 (valor K<sub>i</sub> de 16.4 micromolar) fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse en forma concomitante con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Antibióticos:

El perfil de concentración-tiempo indica que regorafenib y sus metabolitos pueden experimentar una circulación enterohepática. La administración concomitante de antibióticos que afecten la flora microbiana del tracto gastrointestinal puede interferir en la circulación enterohepática de regorafenib y causar una disminución de la exposición a regorafenib. Se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones, pero pueden disminuir la eficacia de regorafenib.

Agentes secuestradores de sales biliares:

Regorafenib, M-2 y M-5 son propensos a someterse a la circulación enterohepática (consulte la sección 5.2). Los agentes secuestradores de sales biliares como colestiramina y colestagel pueden interactuar con regorafenib mediante la formación de complejos insolubles que podrían afectar la absorción (o la reabsorción), lo que resultaría en la exposición potencialmente disminuida. Se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones, pero pueden disminuir la eficacia de regorafenib.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Stivarga debe ser recetado por médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

Posología:

La dosis recomendada de regorafenib es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin terapia. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

Si se omite una dosis, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida. En caso de vómitos tras la administración de regorafenib, el paciente no debe tomar comprimidos adicionales.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Los pacientes con estado funcional (performance status, PS) 2 o mayor se excluyeron de los estudios clínicos. Se dispone de datos limitados en pacientes con PS  $\geq$  2.

Ajustes de la posología:

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160 mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea de manos y pies (RCMP)/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la HSFR

| Grado de toxicidad cutánea | Aparición  | Modificación de la dosis y medidas recomendadas   |
|----------------------------|--|---|
| Grado 1                    | Cualquiera   | Mantener la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio sintomático.   |
| Grado 2                    | 1ª aparición   | Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo. Si no ocurre ninguna mejoría a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico. |
|                            | Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2ª aparición | Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.   |
|                            | 3ª aparición   | Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.   |
|                            | 4ª aparición   | Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.   |
| Grado 3                    | 1ª aparición   | Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.   |

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
|  | 2 <sup>a</sup> aparición | Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). |
|  | 3.º aparición            | Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.  |

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de deterioro de las pruebas de función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en las pruebas de función hepática relacionadas con el medicamento

| Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) | Aparición                | Modificación de la dosis y medidas recomendadas  |
|---|--------------------------|--|
| ≤ 5 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)       | Cualquier aparición      | Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a < 3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.   |
| > 5 veces el ULN<br>≤ 20 veces el ULN (Grado 3)   | 1 <sup>a</sup> aparición | Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a < 3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.  |
|   | Reaparición              | Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.  |
| > 20 veces el ULN (Grado 4)   | Cualquier aparición      | Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.  |
| > 3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina > 2 veces el ULN                           | Cualquier aparición      | Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <b>Excepción:</b> los pacientes con síndrome de Gilbert que presentan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada. |

### Insuficiencia hepática:

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

En estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A) y función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve. Dado que se dispone de escasos datos para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), no es posible proporcionar una recomendación posológica. En estos pacientes, se recomienda el monitoreo meticuloso de la seguridad general

No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado a Stivarga en esta población.

### Insuficiencia renal:

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR]

60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y los pacientes con función renal normal. Datos farmacocinéticos limitados no indican diferencia en la exposición en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (consulte, además, la sección 5.2). No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

### Población de edad avanzada:

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad en adelante) y los pacientes más jóvenes.

### Sexo:

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de sexo femenino y masculino. No es necesario ajustar la dosis según el sexo.

### Diferencias étnicas:

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario

ajustar la dosis según la etnia. Se dispone de datos limitados sobre regorafenib en la población de pacientes de raza negra.

**Población pediátrica:**

No hay un uso relevante de Stivarga en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico.

**Forma de administración:**

Stivarga es para uso por vía oral.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera que contenga menos de 30% de grasas. Un ejemplo de una comida ligera (baja en grasa) incluiría 1 porción de cereales (alrededor de 30 g), 1 vaso de leche descremada, 1 tostada con mermelada, 1 vaso de jugo de manzana y 1 taza de café o té (520 calorías, 2 g de grasa).

**Vía de administración:** Oral

**Condición de Venta:** Uso Institucional/Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015006599 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Información para prescribir versión 4-febrero-2015
- Inserto versión 4-febrero-2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información nueva allegada no despeja la incertidumbre que resulta de examinar la eficacia del regorafenib en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, efectos adversos y calidad de vida, dado que se encontraron escasas diferencias en tiempos de supervivencia global y libre de enfermedad (1.4 y 0.2 meses respecto al grupo placebo), así como una incidencia de importantes efectos adversos (diarrea, fatiga, reacciones cutáneas, hipertensión), sin obtener diferencias en la calidad de vida con el producto de la referencia.

**Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.**

### 3.1.1.2. SOVALDI®

Expediente : 20092040  
 Radicado : 2015049184 / 2015069473 / 2015112769  
 Fecha : 22/04/2015 - 02/06/2015 - 28/08/2015  
 Fecha C.R. : 21/08/2015  
 Interesado : Gador S.A.S.  
 Fabricante : Patheon INC

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tabletas

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

- La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.
- 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:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar porque el estudio NEUTRINO no tiene comparador activo directo para determinar la eficacia y seguridad del producto de la referencia en los genotipos 1, 4, 5 Y 6. Adicionalmente, debe explicar, con respecto al estudio POSITRON, por qué se utilizó placebo y no comparador activo.

#### 3.1.1.3. IBRANCE® 75 mg CÁPSULAS IBRANCE® 100 mg CÁPSULAS IBRANCE® 125 mg CÁPSULAS

Expediente : 20097071  
Radicado : 2015105762  
Fecha : 24/08/2015  
Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.  
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Composición:

Cada cápsula contiene 75 mg de palbociclib  
Cada cápsula contiene 100 mg de palbociclib  
Cada cápsula contiene 125 mg de palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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

- con letrozol como tratamiento inicial de base endocrina en mujeres postmenopáusicas.
- Con fulvestrant en mujeres quienes ya han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

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

Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inhibidores de CYP3A:

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil,

miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inductores de CYP3A:

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se

limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Ibrance® debería administrarse con alimentos.

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

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

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

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

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

Modificaciones de la dosis:

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

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

Table 1. **TRADENAME Recommended Dose Modifications for Adverse Events<sup>1</sup>**

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

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

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

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

Grading according to CTCAE 4.0.

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

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

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

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

| CTCAE Grade   | Dose Modifications   |
|---|--|
| Grade 1 or 2  | No dose adjustment is required.  |
| Grade $\geq 3$ non-hematologic toxicity (if persisting despite medical treatment) | Withhold until symptoms resolve to: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade <math>\leq 1</math>;</li> <li>Grade <math>\leq 2</math> (if not considered a safety risk for the patient)</li> </ul> Resume at the next lower dose. |

Grading according to CTCAE 4.0

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

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

Poblaciones Especiales:

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de  $\geq 65$  años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Ibrance<sup>®</sup> en niños o adolescentes de  $\leq 18$  años.

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado 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 como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Aprobación de estudios farmacocinéticos
- Inserto LL-PLD\_Col\_CDSv4.0\_07Aug2014\_v1
- Información para prescribir LLD\_Col\_CDSv4.0\_07Aug2014\_v1

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se deben presentar los resultados de los estudios fase III en curso para determinar la verdadera utilidad en cuanto a seguridad y eficacia del producto en la indicación propuesta, teniendo en cuenta la necesidad de confirmar la consistencia de los resultados obtenidos en eficacia (supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, respuesta objetiva, duración de la respuesta, entre otros), seguridad y calidad de vida.

#### 3.1.1.4. **MEKINIST® (TRAMETINIB) 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS** **MEKINIST® (TRAMETINIB) 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20097086  
 Radicado : 2015105831  
 Fecha : 24/08/2015  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
 Fabricante : GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Composición: Cada tableta recubierta contiene:

| Componente       | Cantidad (mg/comprimido) |       |
|------------------|--------------------------|-------|
| Concentración    | 0.5                      | 2     |
| Trametinib       | 0.5635                   | 2.254 |
| Dimetilsulfóxido |                          |       |

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

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

#### Precauciones y Advertencias:

**Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:** Se ha notificado que el trametinib disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de entre 2 y 5 meses. El trametinib se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que podrían afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con el trametinib, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

**Hemorragias:** En pacientes tratados con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas graves. Tres de 209 pacientes (1%) que recibieron trametinib en combinación con dabrafenib en un ensayo de fase III sufrieron acontecimientos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

**Deficiencia visual:** En pacientes tratados con trametinib, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión de las venas retinianas (OVR). En los ensayos clínicos con el trametinib se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Trametinib no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR.

Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con trametinib, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con trametinib, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con trametinib y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) que figura en la tabla 2. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib en los pacientes que sufran OVR.

**Exantema:** En los estudios clínicos con trametinib, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que lo recibían en monoterapia y en el 30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

**Trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP):** Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Si el paciente presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, debe solicitar asistencia médica inmediatamente.

El trametinib en combinación con dabrafenib:

- **Fiebre:** Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con el trametinib. La incidencia e intensidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con el dabrafenib. En pacientes que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de 2 mg trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos intensos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios intensos de fiebre y tras ellos.
- Se han observado acontecimientos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos acontecimientos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático. Capacidad para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto del trametinib sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del trametinib, no se prevé un efecto perjudicial sobre estas actividades. El estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos del trametinib se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos:

Tratamiento con trametinib en combinación con dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con trametinib en combinación con el dabrafenib se ha evaluado en 2 estudios de fase III con distribución aleatoria en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de *BRAF*, tratados con 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) del tratamiento con trametinib combinado con dabrafenib son fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos y tos.

En la tabla 4 figuran las reacciones adversas que se produjeron cuando el trametinib se utilizó en combinación con el dabrafenib en el estudio de fase III con enmascaramiento doble y con distribución aleatoria MEK115306 ( $N=209$ ), y los datos de seguridad combinados del estudio MEK115306 ( $N=209$ ) y del estudio de fase III sin enmascaramiento y con distribución aleatoria MEK 116513 ( $N=350$ ).

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Infrecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

Tabla 4: Reacciones adversas del trametinib en combinación con el dabrafenib en el estudio de fase III con enmascaramiento doble y con distribución aleatoria MEK115306, y los datos de seguridad combinados de dos estudio de fase III con distribución aleatoria, MEK115306 y MEK116513

|                               | Clasificación de la frecuencia   |  |
|-------------------------------|----------------------------------|--|
|                               | MEK115306 (COMBI-d)<br>$n = 209$ | Datos combinados de MEK115306 y MEK116513<br>$n = 559$ |
| Infecciones e infestaciones   |                                  |  |
| Infección del tracto urinario | Muy frecuente                    | Frecuente  |
| Nasofaringitis                | Muy frecuente                    | Muy frecuente  |
| Celulitis                     | Frecuente                        | Frecuente  |
| Foliculitis                   | Frecuente                        | Frecuente  |
| Paroniquia                    | Frecuente                        | Frecuente  |

|   |               |               |
|---|---------------|---------------|
| Exantema pustular   | Frecuente     | Frecuente     |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)  |               |               |
| Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma | Frecuente     | Frecuente     |
| Papiloma, incluido papiloma cutáneo   | Frecuente     | Frecuente     |
| Queratosis seborreica   | Frecuente     | Frecuente     |
| Acrocordón (papiloma cutáneo)   | Frecuente     | Infrecuente   |
| Nuevo melanoma primario   | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   |               |               |
| Neutropenia   | Muy frecuente | Frecuente     |
| Anemia  | Frecuente     | Frecuente     |
| Trombocitopenia   | Frecuente     | Frecuente     |
| Leucopenia  | Frecuente     | Frecuente     |
| Trastornos del sistema inmunológico   |               |               |
| Hipersensibilidad   | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición  |               |               |
| Disminución del apetito   | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Deshidratación  | Frecuente     | Frecuente     |
| Hiperglucemia   | Frecuente     | Frecuente     |
| Hiponatremia  | Frecuente     | Frecuente     |
| Hipofosfatemia  | Frecuente     | Frecuente     |
| Trastornos del sistema nervioso   |               |               |
| Cefalea   | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Mareo   | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos oculares   |               |               |

|  |               |               |
|--|---------------|---------------|
| Visión borrosa   | Frecuente     | Frecuente     |
| Deficiencia visual   | Frecuente     | Frecuente     |
| Coriorretinopatía  | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Uveítis  | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Desprendimiento de retina  | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Edema periorbitario  | Infrecuente   | Infrecuente   |
|  |               |               |
| Trastornos cardíacos   |               |               |
| Disminución de la fracción de eyección   | Frecuente     | Frecuente     |
| Disfunción del ventrículo izquierdo  | NN            | Infrecuente   |
| Insuficiencia cardíaca   | NN            | Infrecuente   |
|  |               |               |
| Trastornos vasculares  |               |               |
| Hipertensión   | Muy frecuente | Muy frecuente |
|  |               |               |
| Hemorragia<br>La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado complicaciones graves, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano crítico, y hemorragias intracraneales mortales. | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipotensión  | Frecuente     | Frecuente     |
|  |               |               |
| Linfoedema   | Infrecuente   | Frecuente     |
|  |               |               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  |               |               |
| Tos  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disnea   | Frecuente     | Frecuente     |
| Neumonitis   | Infrecuente   | Infrecuente   |
|  |               |               |
| Enfermedad pulmonar intersticial   | NN            | Infrecuente   |
|  |               |               |
| Trastornos gastrointestinales  |               |               |
| Dolor abdominal  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Estreñimiento  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Diarrea  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Náuseas  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Vómitos  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Boca seca  | Frecuente     | Frecuente     |

|  |               |               |
|--|---------------|---------------|
| Estomatitis  | Frecuente     | Frecuente     |
| Pancreatitis   | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Trastornos hepatobiliares                              |               |               |
| Alanina aminotransferasa elevada                       | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aspartato aminotransferasa elevada                     | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre             | Frecuente     | Frecuente     |
| γ-glutamilttransferasa elevada                         | Frecuente     | Frecuente     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |               |               |
| Piel seca  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Prurito  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Exantema   | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dermatitis acneiforme                                  | Muy frecuente | Frecuente     |
| Eritema  | Frecuente     | Frecuente     |
| Queratosis actínica                                    | Frecuente     | Frecuente     |
| Sudores nocturnos                                      | Frecuente     | Frecuente     |
| Hiperqueratosis  | Frecuente     | Frecuente     |
| Alopecia   | Frecuente     | Frecuente     |
| Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar              | Frecuente     | Frecuente     |
| Lesión cutánea   | Frecuente     | Frecuente     |
| Hiperhidrosis  | Frecuente     | Frecuente     |
| Fisuras de la piel                                     | Frecuente     | Frecuente     |
| Paniculitis  | Frecuente     | Frecuente     |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |               |               |
| Artralgia  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Mialgia  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dolor en una extremidad                                | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Espasmos musculares                                    | Frecuente     | Frecuente     |
| Creatina fosfocinasa en sangre elevada                 | Frecuente     | Frecuente     |
| Rabdomiólisis  | NN            | Infrecuente   |
| Trastornos renales                                     |               |               |
| Insuficiencia renal                                    | Infrecuente   | Frecuente     |
| Nefritis   | Infrecuente   | Infrecuente   |
| Insuficiencia renal aguda                              | NN            | Infrecuente   |

|   |               |               |
|---|---------------|---------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |               |               |
| Fatiga  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Edema periférico  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Fiebre  | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Escalofríos   | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Astenia   | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Inflamación de mucosa   | Frecuente     | Frecuente     |
| Síndrome pseudogripal   | Frecuente     | Frecuente     |
| Edema facial  | Frecuente     | Frecuente     |
|   |               |               |

NN = No notificado

#### Datos desde la comercialización:

Durante el uso del trametinib desde su comercialización se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Incluyen notificaciones espontáneas y acontecimientos adversos graves obtenidos de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros Rbdomiólisis

Interacciones:

Combinación con el dabrafenib:

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día no provocó cambios clínicamente relevantes en la  $C_{máx}$  y el AUC de ninguno de los dos fármacos.

Consúltense en la ficha técnica de dabrafenib las guías sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fertilidad:

Fertilidad:

No hay información relativa al efecto del trametinib sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras. El trametinib puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

Embarazo:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

No existen estudios adecuados y bien controlados del trametinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con el trametinib han mostrado toxicidad para la función reproductora. El trametinib no se debe administrar a mujeres embarazadas ni a madres lactantes. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 4 meses posteriores a la interrupción del trametinib. Si se utiliza el trametinib, con o sin el dabrafenib, durante el embarazo, o la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.

Se debe comunicar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que estén recibiendo trametinib en combinación con dabrafenib que el dabrafenib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

#### Lactancia:

Se desconoce si el trametinib se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no puede descartarse la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con trametinib, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

#### Sobredosis:

#### Signos y síntomas

En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de trametinib superiores a 4 mg una vez al día. En ensayos clínicos, se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día y dosis de ataque de 10 mg por vía oral una vez al día administradas en dos días consecutivos.

#### Tratamiento:

El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No hay un tratamiento específico para una sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático al paciente y vigilarle de forma adecuada según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

## Dosificación y Grupo Etario:

### Posología y administración:

Es necesario confirmar la presencia de la mutación BRAF V600 mediante un test aprobado/validado a fin de seleccionar a los pacientes aptos para el tratamiento con trametinib, en monoterapia o en combinación con dabrafenib.

Cuando se utilice el trametinib en combinación con dabrafenib, se deben consultar las instrucciones de administración de dabrafenib en el apartado de posología y administración de su ficha técnica.

### Adultos:

La dosis recomendada de trametinib en combinación con dabrafenib es de 2 mg por vía oral una vez al día, con un vaso lleno de agua.

El trametinib se debe tomar con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas de después de una comida.

Cuando se administran trametinib y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida una dosis de trametinib, solo se debe tomar la dosis olvidada si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

### Modificaciones de la dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (véanse la tabla 1 y la tabla 2).

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de trametinib

| Nivel de dosis                        | Dosis de trametinib |
|---------------------------------------|---------------------|
| Dosis inicial                         | 2 mg 1 v/d          |
| 1. <sup>a</sup> reducción de la dosis | 1,5 mg 1 v/d        |
| 2. <sup>a</sup> reducción de la dosis | 1 mg 1 v/d          |

1 v/d = una vez al día

Consúltense las instrucciones de administración de dabrafenib en el apartado de posología y administración de su ficha técnica.

No se recomienda realizar modificaciones de la dosis de trametinib, ya sea en monoterapia o en combinación con dabrafenib, por debajo de 1 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de modificaciones de la dosis de trametinib

| Grado (CTC-AE)*                 | Modificaciones de la dosis   |
|---------------------------------|--|
| Grado 1 o Grado 2 (tolerable)   | Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.   |
| Grado 2 (intolerable) o Grado 3 | Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.   |
| Grado 4                         | Suspender permanentemente o interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento. |

\* Grado de intensidad de los acontecimientos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando el trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib, se debe reducir la dosis de ambos o interrumpir temporalmente o suspender definitivamente ambos tratamientos de forma simultánea, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de dabrafenib:

- Fiebre
- Uveítis

Consúltense las pautas de modificación de la dosis de dabrafenib en su ficha técnica.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de trametinib:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo: El tratamiento con trametinib se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta > 10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza el trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se

recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes.

Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de trametinib.

Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR): Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) indicado anteriormente en la tabla 2 y, si se está utilizando trametinib en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis.

Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI): Para acontecimientos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la tabla 2 solo para trametinib; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib.

Manejo de la fiebre: Cuando se utiliza el trametinib en combinación con dabrafenib, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del paciente es  $\geq 38,5$  °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe iniciarse tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de dabrafenib, con la debida profilaxis antipirética, bien:

- En el mismo nivel de dosis;
- Reduciendo la dosis en un nivel, si la fiebre es recurrente o ha cursado con otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antipiréticos sean insuficientes.

## Poblaciones de pacientes

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trametinib en niños y adolescentes (< 18 años).

#### Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase Farmacocinética).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La insuficiencia renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional del trametinib. No se dispone de datos clínicos del uso del trametinib en pacientes con insuficiencia renal grave y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con una función hepática normal.

No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

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 como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.
- Prospecto Internacional. Referencia 2015-PSB/GLC-0755-s. Fecha de distribución: IPL basado en la GDS de GSK, versión 06, con fecha de 28 de abril de 2015 (Novartis: Expedición global el 18 de junio de 2015).
- Información para Prescribir Versión 06, Fecha de la Versión 28 de Abril de 2015
- Declaración sucinta (BSS) Referencia NP, 17 de Junio 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:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene:

| Componente       | Cantidad (mg/comprimido) |       |
|------------------|--------------------------|-------|
| Concentración    | 0.5                      | 2     |
| Trametinib       | 0.5635                   | 2.254 |
| Dimetilsulfóxido |                          |       |

**Forma farmacéutica:** Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:** Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

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

**Precauciones y Advertencias:**

**Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar intersticial y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib.**

**Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:** Se ha notificado que el trametinib disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de entre 2 y 5 meses. El trametinib se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que podrían afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con el trametinib, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

**Hemorragias:** En pacientes tratados con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas graves. Tres de 209 pacientes (1%) que recibieron trametinib en combinación con dabrafenib en un ensayo de fase III sufrieron acontecimientos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

**Deficiencia visual:** En pacientes tratados con trametinib, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión de las venas retinianas (OVR). En los ensayos clínicos con el trametinib se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Trametinib no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR.

Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con trametinib, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con trametinib, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con trametinib y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) que figura en la tabla 2. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib en los pacientes que sufran OVR.

**Exantema:** En los estudios clínicos con trametinib, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que lo recibían en monoterapia y en el 30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

**Trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP):** Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Si el paciente presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, debe solicitar asistencia médica inmediatamente.

**El trametinib en combinación con dabrafenib:**

- **Fiebre:** Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con el trametinib. La incidencia e intensidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con el dabrafenib. En pacientes que recibieron

tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de 2 mg trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos intensos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios intensos de fiebre y tras ellos.

- Se han observado acontecimientos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos acontecimientos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Capacidad para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto del trametinib sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del trametinib, no se prevé un efecto perjudicial sobre estas actividades. El estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos del trametinib se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos:

Tratamiento con trametinib en combinación con dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con trametinib en combinación con el dabrafenib se ha evaluado en 2 estudios de fase III con distribución aleatoria en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de *BRAF*, tratados con 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) del tratamiento con trametinib combinado con dabrafenib son fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos y tos.

En la tabla 4 figuran las reacciones adversas que se produjeron cuando el trametinib se utilizó en combinación con el dabrafenib en el estudio de fase III con enmascaramiento doble y con distribución aleatoria MEK115306 ( $N = 209$ ), y los datos de seguridad combinados del estudio MEK115306 ( $N = 209$ ) y del estudio de fase III sin enmascaramiento y con distribución aleatoria MEK 116513 ( $N = 350$ ).

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Infrecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

Tabla 4: Reacciones adversas del trametinib en combinación con el dabrafenib en el estudio de fase III con enmascaramiento doble y con distribución aleatoria MEK115306, y los datos de seguridad combinados de dos estudio de fase III con distribución aleatoria, MEK115306 y MEK116513

|   | Clasificación de la frecuencia   |  |
|---|----------------------------------|--|
|   | MEK115306 (COMBI-d)<br>$n = 209$ | Datos combinados de MEK115306 y MEK116513<br>$n = 559$ |
| Infecciones e infestaciones   |                                  |  |
| Infección del tracto urinario   | Muy frecuente                    | Frecuente  |
| Nasofaringitis  | Muy frecuente                    | Muy frecuente  |
| Celulitis   | Frecuente                        | Frecuente  |
| Foliculitis   | Frecuente                        | Frecuente  |
| Paroniquia  | Frecuente                        | Frecuente  |
| Exantema pustular   | Frecuente                        | Frecuente  |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)  |                                  |  |
| Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma | Frecuente                        | Frecuente  |
| Papiloma, incluido papiloma cutáneo   | Frecuente                        | Frecuente  |
| Queratosis seborreica   | Frecuente                        | Frecuente  |
| Acrocordón (papiloma cutáneo)   | Frecuente                        | Infrecuente  |
| Nuevo melanoma primario   | Infrecuente                      | Infrecuente  |

|  |                      |                      |
|--|----------------------|----------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                      |                      |
| <b>Neutropenia</b>                                     | <b>Muy frecuente</b> | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Anemia</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Trombocitopenia</b>                                 | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Leucopenia</b>                                      | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             |                      |                      |
| <b>Hipersensibilidad</b>                               | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    |                      |                      |
| <b>Disminución del apetito</b>                         | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Deshidratación</b>                                  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Hiper glucemia</b>                                  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Hiponatremia</b>                                    | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Hipofosfatemia</b>                                  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 |                      |                      |
| <b>Cefalea</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Mareo</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Trastornos oculares</b>                             |                      |                      |
| <b>Visión borrosa</b>                                  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Deficiencia visual</b>                              | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Coriorretinopatía</b>                               | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Uveítis</b>   | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Desprendimiento de retina</b>                       | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Edema periorbitario</b>                             | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                            |                      |                      |
| <b>Disminución de la fracción de eyección</b>          | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Disfunción del ventrículo izquierdo</b>             | <b>NN</b>            | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Insuficiencia cardíaca</b>                          | <b>NN</b>            | <b>Infrecuente</b>   |

|   |                      |                      |
|---|----------------------|----------------------|
| <b>Trastornos vasculares</b>  |                      |                      |
| <b>Hipertensión</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Hemorragia</b><br>La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado complicaciones graves, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano crítico, y hemorragias intracraneales mortales. | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Hipotensión</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Linfoedema</b>   | <b>Infrecuente</b>   | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>  |                      |                      |
| <b>Tos</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Disnea</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Neumonitis</b>   | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>   | <b>NN</b>            | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |                      |                      |
| <b>Dolor abdominal</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Estreñimiento</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Diarrea</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Náuseas</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Vómitos</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Boca seca</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Estomatitis</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Pancreatitis</b>   | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>   |                      |                      |
| <b>Alanina aminotransferasa elevada</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Aspartato aminotransferasa elevada</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>γ-glutamilttransferasa elevada</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |

|  |                      |                      |
|--|----------------------|----------------------|
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                      |                      |
| <b>Piel seca</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Prurito</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Exantema</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Dermatitis acneiforme</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Eritema</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Queratosis actínica</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Sudores nocturnos</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Hiperqueratosis</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Alopecia</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</b>                         | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Lesión cutánea</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Hiperhidrosis</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Fisuras de la piel</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Paniculitis</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
|  |                      |                      |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            |                      |                      |
| <b>Artralgia</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Mialgia</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Dolor en una extremidad</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Espasmos musculares</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
|  |                      |                      |
| <b>Creatina fosfocinasa en sangre elevada</b>                            | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Rabdomiólisis</b>   | <b>NN</b>            | <b>Infrecuente</b>   |
|  |                      |                      |
| <b>Trastornos renales</b>  |                      |                      |
| <b>Insuficiencia renal</b>   | <b>Infrecuente</b>   | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Nefritis</b>  | <b>Infrecuente</b>   | <b>Infrecuente</b>   |
| <b>Insuficiencia renal aguda</b>   | <b>NN</b>            | <b>Infrecuente</b>   |
|  |                      |                      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                      |                      |
| <b>Fatiga</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Edema periférico</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Fiebre</b>  | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Escalofríos</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Astenia</b>   | <b>Muy frecuente</b> | <b>Muy frecuente</b> |
| <b>Inflamación de mucosa</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Síndrome pseudogripal</b>   | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
| <b>Edema facial</b>  | <b>Frecuente</b>     | <b>Frecuente</b>     |
|  |                      |                      |

NN = No notificado

#### Datos desde la comercialización:

Durante el uso del trametinib desde su comercialización se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Incluyen notificaciones espontáneas y acontecimientos adversos graves obtenidos de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros Rabdomiólisis

#### Interacciones:

##### Combinación con el dabrafenib:

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día no provocó cambios clínicamente relevantes en la  $C_{máx}$  y el AUC de ninguno de los dos fármacos.

Consúltense en la ficha técnica de dabrafenib las guías sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fertilidad:

#### Fertilidad:

No hay información relativa al efecto del trametinib sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras. El trametinib puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

#### Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados del trametinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con el trametinib han mostrado toxicidad para la función reproductora. El trametinib no se debe administrar a mujeres embarazadas ni a madres lactantes. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 4 meses posteriores a la interrupción del trametinib. Si se utiliza el trametinib, con o sin el dabrafenib, durante el embarazo, o la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.

Se debe comunicar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que estén recibiendo trametinib en combinación con dabrafenib que el dabrafenib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

#### Lactancia:

Se desconoce si el trametinib se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no puede descartarse la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con trametinib, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

#### Sobredosis:

#### Signos y síntomas

En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de trametinib superiores a 4 mg una vez al día. En ensayos clínicos, se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día y dosis de ataque de 10 mg por vía oral una vez al día administradas en dos días consecutivos.

#### Tratamiento:

El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No hay un tratamiento específico para una sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático al paciente y vigilarle de forma adecuada según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología y administración:

Es necesario confirmar la presencia de la mutación BRAF V600 mediante un test aprobado/validado a fin de seleccionar a los pacientes aptos para el tratamiento con trametinib, en monoterapia o en combinación con dabrafenib.

Cuando se utilice el trametinib en combinación con dabrafenib, se deben consultar las instrucciones de administración de dabrafenib en el apartado de posología y administración de su ficha técnica.

#### Adultos:

La dosis recomendada de trametinib en combinación con dabrafenib es de 2 mg por vía oral una vez al día, con un vaso lleno de agua.

El trametinib se debe tomar con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas de después de una comida.

Cuando se administran trametinib y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida una dosis de trametinib, solo se debe tomar la dosis olvidada si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

#### Modificaciones de la dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (véanse la tabla 1 y la tabla 2).

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de trametinib

| Nivel de dosis                        | Dosis de trametinib |
|---------------------------------------|---------------------|
| Dosis inicial                         | 2 mg 1 v/d          |
| 1. <sup>a</sup> reducción de la dosis | 1,5 mg 1 v/d        |
| 2. <sup>a</sup> reducción de la dosis | 1 mg 1 v/d          |

1 v/d = una vez al día

Consúltense las instrucciones de administración de dabrafenib en el apartado de posología y administración de su ficha técnica.

No se recomienda realizar modificaciones de la dosis de trametinib, ya sea en monoterapia o en combinación con dabrafenib, por debajo de 1 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de modificaciones de la dosis de trametinib

| Grado (CTC-AE)* | Modificaciones de la dosis |
|-----------------|----------------------------|
|                 |                            |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Grado 1 o Grado 2 (tolerable)   | Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.   |
| Grado 2 (intolerable) o Grado 3 | Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.   |
| Grado 4                         | Suspender permanentemente o interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento. |

\* Grado de intensidad de los acontecimientos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando el trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib, se debe reducir la dosis de ambos o interrumpir temporalmente o suspender definitivamente ambos tratamientos de forma simultánea, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de dabrafenib:

- Fiebre
- Uveítis

Consúltense las pautas de modificación de la dosis de dabrafenib en su ficha técnica.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de trametinib:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

**Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:** El tratamiento con trametinib se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta > 10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza el trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes.

Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de trametinib.

**Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):** Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) indicado anteriormente en la tabla 2 y, si se está utilizando trametinib en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis.

**Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):** Para acontecimientos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la tabla 2 solo para trametinib; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib.

**Manejo de la fiebre:** Cuando se utiliza el trametinib en combinación con dabrafenib, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del paciente es  $\geq 38,5$  °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe iniciarse tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de dabrafenib, con la debida profilaxis antipirética, bien:

- En el mismo nivel de dosis;
- Reduciendo la dosis en un nivel, si la fiebre es recurrente o ha cursado con otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antipiréticos sean insuficientes.

## Poblaciones de pacientes

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trametinib en niños y adolescentes (< 18 años).

### Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase Farmacocinética).

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La insuficiencia renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional del trametinib. No se dispone de datos clínicos del uso del trametinib en pacientes con insuficiencia renal grave y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

**Vía de Administración: Oral**

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

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo Trametinib Dimetilsulfóxido como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el prospecto, información para prescribir y declaración sucinta a las precauciones y advertencias conceptuadas.

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

#### **3.1.1.5. PRALUENT®**

Expediente : 20097020  
 Radicado : 2015105467  
 Fecha : 24/08/2015  
 Interesado : Sanofi aventis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

#### Composición:

Cada lapicero prellenado (LPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab.

Cada jeringa prellenada (JPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

#### Presentaciones:

Jeringas prellenadas de 75mg y 150 mg

Lapicero prellenado de 75mg y 150 mg

#### Indicaciones:

La terapia con agentes modificadores de lípidos debe ser solo un componente de intervención de múltiples factores de riesgo en individuos con riesgo elevado de enfermedad vascular aterosclerótica debido a la hipercolesterolemia. La terapia farmacológica está indicada como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas no sean suficientes.

- Hiperlipidemia Primaria

Praluent® está indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (no familiar y familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol total (Total-C), el colesterol de lipoproteínas diferentes a las de alta densidad(no-HDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), lipoproteína (a) [Lp(a)], para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y apolipoproteína A-1 (Apo A-1).

Praluent® está indicado en combinación con una estatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa), con o sin otra terapia modificadora de lípidos.

Praluent® es indicado como monoterapia o como complemento a otras terapias modificadoras de lípidos diferentes a las estatinas, incluso en pacientes que no toleran las estatinas.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Precauciones:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado

##### Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; Frecuente  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco Frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a Alirocumab, tratados con Alirocumab a una dosis de 75 o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos a Alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al Alirocumab durante al menos 76 semanas).

Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían  $\geq 65$  años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían  $\geq 75$  años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

| Clasificación por sistemas  | Muy frecuente | Frecuente                           | Poco frecuente | Raro  | Muy raro |
|---|---------------|-------------------------------------|----------------|---|----------|
| Trastornos del sistema inmunológico                               |               |                                     |                | Hipersensibilidad<br>Vasculitis por hipersensibilidad |          |
| Infecciones e infestaciones                                       |               | Influenza                           |                |   |          |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |               | Reacciones en la zona de inyección* |                |   |          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |               | Prurito                             |                | Urticaria<br>Eczema numular                           |          |

\* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de

la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control).

#### Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados.

#### Valores de LDL-C <25 mg/dL:

En los datos consolidados de estudios controlados, 796 de 3340 pacientes (23,8%) tratados con Praluent® presentaron dos valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL, incluyendo 288 pacientes (8,6%) con dos valores consecutivos de LDL-C < 15 mg/dL. Estos ocurrieron en su mayoría cuando se iniciaron y mantuvieron en tratamiento con Praluent®150 mg C/2Sem, independientemente del valor basal de LDL-C o de la respuesta al tratamiento.

No se identificó ninguna señal de seguridad específica relacionada con estos valores de LDL-C.

#### Eventos cardiovasculares (CV):

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario está compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes

(1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

#### Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

#### Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En los estudios de fase 3, el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab tuvieron una reacción emergente al tratamiento consistente en la producción de Anticuerpos Anti Droga (AAD) en comparación con el 0,6% en el grupo de control (placebo o ezetimibe). La mayoría de estos pacientes presentaron títulos bajos y transitorios de AAD sin actividad neutralizante. En comparación con los pacientes que tenían resultado negativo para AAD, los pacientes con resultado positivo para AAD, no mostraron ninguna diferencia en la exposición a alirocumab, en relación con la eficacia o seguridad, excepto por una tasa mayor de reacciones en el sitio de la inyección. Solo el 1,2% de los pacientes mostraron anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de alirocumab. La mayoría de estos pacientes tenía solo una muestra neutralizante positiva. Solo 10 pacientes (0,3%) tenían dos o más muestras positivas para AcN. Los datos de estos pacientes no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de LDL-C.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADD contra otros productos puede ser engañosa.

#### Interacciones:

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)



#### Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos:

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Organicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

#### Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab:

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem). (Consulte la Sección 15.2 para el promedio de reducción del LDL-C logrado con la dosis de 75 mg y 150 mg en los estudios clínicos controlados).

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento dos semanas contados a partir del día que fue olvidada la dosis.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes pediátricos:

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)



No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal:

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Administración:

Praluent<sup>®</sup> se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección.

Praluent<sup>®</sup> no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones esionadas tales como quemaduras, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent<sup>®</sup> con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

Vía de Administración: Inyección subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto
- Información para prescribir
- Información para el paciente e Instructivo de uso

**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. MYRBETRIC® 25 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
MYRBETRIC® 50 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20096706  
 Radicado : 2015102467 / 2015130793  
 Fecha : 10/08/2015  
 Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.  
 Fabricante : Astellas Pharma Europe Bv

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 25 mg y 50 mg de mirabegron.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (OAB).

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

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ni en pacientes que requieren hemodiálisis), por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>); con base en un estudio farmacocinético, se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg en esta

población. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

#### Insuficiencia hepática:

Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C), por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

#### Hipertensión:

Myrbetric® no ha sido evaluado en pacientes con hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica  $\geq$  180 mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq$  110 mmHg); por lo tanto, no se recomienda usarlo en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en etapa 2 (presión arterial sistólica  $\geq$  160 mmHg o presión arterial diastólica  $\geq$  100 mmHg).

#### Pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida:

En estudios clínicos, las dosis terapéuticas de Myrbetric® no han demostrado producir una prolongación del intervalo QT clínicamente relevante. Sin embargo, dado que en estos estudios no se incluyó a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se saben prolongan el intervalo QT, se desconocen los efectos de Mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar Mirabegron a estos pacientes.

#### Pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para SVH.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical (BOO, por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del SVH, en pacientes que toman Mirabegron. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró un aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric®; sin embargo, Myrbetric® se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Myrbetric® también se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del SVH.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Se evaluó la seguridad de Myrbetric® en 8,433 pacientes con SVH, de los cuales 5,648 recibieron al menos una dosis de Mirabegron en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron Myrbetric® al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con Myrbetric® y el 4% de los pacientes lo suspendió debido a eventos adversos. La mayoría de las reacciones adversas tuvieron una intensidad de leve a moderada.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg durante los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, son taquicardia e infecciones de las vías urinarias. La frecuencia de la taquicardia fue de 1.2% en los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg. La taquicardia indujo la interrupción del medicamento en el 0.1% de los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg. La frecuencia de las infecciones de vías urinarias fue de 2.9% en los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg. En ninguno de los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg las infecciones de las vías urinarias causaron la interrupción del medicamento. Entre las reacciones adversas graves se incluyó la fibrilación auricular (0.2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio controlado con fármaco activo (antagonista muscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La siguiente tabla refleja las reacciones adversas observadas con Mirabegron en los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

| Clasificación por órganos y sistemas MedDRA | Frecuente | Poco frecuente | Raro |
|---|-----------|----------------|------|
|   |           |                |      |

|   |                                 |   |   |
|---|---------------------------------|---|---|
| Infecciones e infestaciones                           | Infección de las vías urinarias | Infección vaginal<br>Cistitis   | Infecciones e infestaciones                           |
| Trastornos oculares                                   |                                 |   | Trastornos oculares                                   |
| Trastornos cardiacos                                  | Taquicardia                     | Palpitación<br>Fibrilación auricular  | Trastornos cardiacos                                  |
| Trastornos gastrointestinales                         | Náusea*                         | Dispepsia<br>Gastritis  | Trastornos gastrointestinales                         |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo         |                                 | Urticaria<br>Erupción<br>Erupción macular<br>Erupción papular<br>Prurito  | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo         |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo |                                 | Inflamación articular   | Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo |
| Trastornos del sistema reproductor y de la mama       |                                 | Prurito vulvovaginal  | Trastornos del sistema reproductor y de la mama       |
| Investigaciones                                       |                                 | Aumento de la presión arterial<br>Aumento de niveles de GGT<br>Aumento de niveles de AST<br>Aumento de niveles de ALT | Investigaciones                                       |

\*observadas durante la experiencia post-comercialización

Interacciones:

Datos in vitro:

Mirabegron se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegron es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de salida de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de flujo de entrada de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de Mirabegron en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que Mirabegron es un inhibidor moderado y tiempo-

dependiente del CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegron inhibió el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

### Datos in vivo:

#### Polimorfismos del CYP2D6:

El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene una mínima repercusión sobre la exposición media del plasma a Mirabegron. No se prevé la interacción de Mirabegron con un inhibidor conocido del CYP2D6, y esta no fue estudiada. No se requiere ajustar la dosis de Mirabegron cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

#### Interacción con otros medicamentos:

El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de Mirabegron y el efecto de Mirabegron sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de Mirabegron administrada como tableta con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de Mirabegron con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de Mirabegron de liberación inmediata (IR).

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre Mirabegron y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de Mirabegron sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

#### Efecto de los inhibidores enzimáticos:

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegron (AUC) se incrementó 1.8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de la dosis cuando Myrbetric® se combina con inhibidores del CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR de 30 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o en pacientes con insuficiencia hepática

moderada (Child-Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Efecto de los inductores enzimáticos:

Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de Mirabegron. No se requiere ajuste de la dosis de Mirabegron cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

Efecto de Mirabegron sobre los sustratos de CYP2D6:

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de Mirabegron sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con Mirabegron. La administración de dosis múltiples de Mirabegron IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de Mirabegron una vez al día resultó en un incremento del 79% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

Se recomienda precaución si Mirabegron se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (p.ej. flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (p.ej. imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si Mirabegron se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

Efecto de Mirabegron sobre los transportadores:

Mirabegron es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegron aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC 29% y 27%, respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. En el caso de los pacientes que están iniciando una combinación de Myrbetric® y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de Mirabegron para la inhibición de P-gp cuando se combina Myrbetric® con sustratos P-gp sensibles, como p.ej. dabigatrán.

Otras interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra Mirabegron de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis.

El aumento de la exposición a Mirabegron debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis:

Adultos incluyendo adultos mayores:

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

##### Poblaciones especiales:

##### Insuficiencia renal y hepática:

Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ni en pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A

|                                       |          | Inhibidores potentes de CYP3A <sup>(3)</sup> |                  |
|---------------------------------------|----------|--|------------------|
|                                       |          | Sin inhibidor                                | Con inhibidor    |
| Insuficiencia renal <sup>(1)</sup>    | Leve     | 50 mg  | 25 mg            |
|                                       | Moderada | 50 mg  | 25 mg            |
|                                       | Severa   | 25 mg  | No se recomienda |
| Insuficiencia hepática <sup>(2)</sup> | Leve     | 50 mg  | 25 mg            |
|                                       | Moderada | 25 mg  | No se recomienda |

1. Leve: GFR 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; moderada: GFR 30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; severa: GFR 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.

3. Potente: Inhibidores del CYP3A

##### Sexo:

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

**Población pediátrica:**

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

**Método de administración:**

La tableta debe tomarse una vez al día, con líquidos, debe tragarse entero sin masticar, partir o machacar.

**Vía de Administración:** Vía 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 como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión PIL Version 1.0 de 04/08/2015
- Información para prescribir CCDS v 1.0 de 04/08/2015

Mediante radicado 2015130793, el interesado presenta alcance al radicado de la referencia con el fin de allegar una nueva versión de la información para prescribir y actualizar las precauciones para el producto de la referencia.

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

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 25 mg y 50 mg de mirabegron.

**Forma farmacéutica:** Tabletas de liberación prolongada

**Indicaciones:** Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (OAB).

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

**Precauciones y Advertencias:**

**Insuficiencia renal:**

**Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ni en pacientes que requieren hemodiálisis), por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>); con base en un estudio farmacocinético, se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg en esta población. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.**

**Insuficiencia hepática:**

**Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C), por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.**

**Hipertensión:**

**Miragebrón puede incrementar la presión arterial. La presión arterial debe medirse al iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento con Myrbetric®, especialmente en pacientes hipertensos.**

**Myrbetric® no ha sido evaluado en pacientes con hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica ≥ 180 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg); por lo tanto, no se recomienda usarlo en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en etapa 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg).**

**Pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida:**

En estudios clínicos, las dosis terapéuticas de Myrbetric® no han demostrado producir una prolongación del intervalo QT clínicamente relevante. Sin embargo, dado que en estos estudios no se incluyó a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se saben prolongan el intervalo QT, se desconocen los efectos de Mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar Mirabegron a estos pacientes.

**Pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para SVH.**

En la experiencia post-comercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical (BOO, por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del SVH, en pacientes que toman Mirabegron. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró un aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric®; sin embargo, Myrbetric® se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Myrbetric® también se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del SVH.

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad:**

Se evaluó la seguridad de Myrbetric® en 8,433 pacientes con SVH, de los cuales 5,648 recibieron al menos una dosis de Mirabegron en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron Myrbetric® al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con Myrbetric® y el 4% de los pacientes lo suspendió debido a eventos adversos. La mayoría de las reacciones adversas tuvieron una intensidad de leve a moderada.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg durante los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, son taquicardia e infecciones de las vías urinarias. La frecuencia de la taquicardia fue de 1.2% en los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg. La taquicardia indujo la interrupción del medicamento en el 0.1% de los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg. La frecuencia de las infecciones de vías urinarias fue de 2.9% en los pacientes que recibieron Myrbetric®

50 mg. En ninguno de los pacientes que recibieron Myrbetric® 50 mg las infecciones de las vías urinarias causaron la interrupción del medicamento. Entre las reacciones adversas graves se incluyó la fibrilación auricular (0.2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio controlado con fármaco activo (antagonista muscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La siguiente tabla refleja las reacciones adversas observadas con Mirabegron en los tres estudios fase 3, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

| Clasificación por órganos y sistemas MedDRA   | Frecuente                       | Poco frecuente   | Raro  |
|---|---------------------------------|--|---|
| Infecciones e infestaciones                   | Infección de las vías urinarias | Infección vaginal<br>Cistitis  | Infecciones e infestaciones                   |
| Trastornos oculares                           |                                 |  | Trastornos oculares                           |
| Trastornos cardiacos                          | Taquicardia                     | Palpitación<br>Fibrilación auricular                                     | Trastornos cardiacos                          |
| Trastornos gastrointestinales                 | Náusea*                         | Dispepsia<br>Gastritis   | Trastornos gastrointestinales                 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |                                 | Urticaria<br>Erupción<br>Erupción macular<br>Erupción papular<br>Prurito | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo |  | Inflamación articular   | Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo |
| Trastornos del sistema reproductor y de la mama       |  | Prurito vulvovaginal  | Trastornos del sistema reproductor y de la mama       |
| Investigaciones                                       |  | Aumento de la presión arterial<br>Aumento de niveles de GGT<br>Aumento de niveles de AST<br>Aumento de niveles de ALT | Investigaciones                                       |

\*observadas durante la experiencia post-comercialización

#### Interacciones:

#### Datos in vitro:

Mirabegron se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegron es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de salida de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de flujo de entrada de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de Mirabegron en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que Mirabegron es un inhibidor moderado y tiempo-dependiente del CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegron inhibió el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

#### Datos in vivo:

#### Polimorfismos del CYP2D6:

El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene una mínima repercusión sobre la exposición media del plasma a Mirabegron. No se prevé la interacción de Mirabegron con un inhibidor conocido del CYP2D6, y esta no fue estudiada. No se requiere ajustar la dosis de Mirabegron cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

### Interacción con otros medicamentos:

El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de Mirabegron y el efecto de Mirabegron sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de Mirabegron administrada como tableta con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de Mirabegron con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de Mirabegron de liberación inmediata (IR).

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre Mirabegron y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de Mirabegron sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

### Efecto de los inhibidores enzimáticos:

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegron (AUC) se incrementó 1.8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de la dosis cuando Myrbetric® se combina con inhibidores del CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR de 30 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

### Efecto de los inductores enzimáticos:

Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de Mirabegron. No se requiere ajuste de la dosis de Mirabegron cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

### Efecto de Mirabegron sobre los sustratos de CYP2D6:

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de Mirabegron sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con Mirabegron. La administración de dosis múltiples de Mirabegron IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de Mirabegron una vez al día resultó en un incremento del 79% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

Se recomienda precaución si Mirabegron se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (p.ej. flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (p.ej. imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si Mirabegron se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

#### Efecto de Mirabegron sobre los transportadores:

Mirabegron es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegron aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC 29% y 27%, respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. En el caso de los pacientes que están iniciando una combinación de Myrbetric® y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de Mirabegron para la inhibición de P-gp cuando se combina Myrbetric® con sustratos P-gp sensibles, como p.ej. dabigatrán.

#### Otras interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra Mirabegron de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis.

El aumento de la exposición a Mirabegron debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

#### Dosificación y Grupo Etario:

### Dosis:

#### Adultos incluyendo adultos mayores:

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

### Poblaciones especiales:

#### Insuficiencia renal y hepática:

Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ni en pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A

|                                       |          | Inhibidores potentes de CYP3A <sup>(3)</sup> |                  |
|---------------------------------------|----------|--|------------------|
|                                       |          | Sin inhibidor                                | Con inhibidor    |
| Insuficiencia renal <sup>(1)</sup>    | Leve     | 50 mg  | 25 mg            |
|                                       | Moderada | 50 mg  | 25 mg            |
|                                       | Severa   | 25 mg  | No se recomienda |
| Insuficiencia hepática <sup>(2)</sup> | Leve     | 50 mg  | 25 mg            |
|                                       | Moderada | 25 mg  | No se recomienda |

1. Leve: GFR 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; moderada: GFR 30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; severa: GFR 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.

3. Potente: Inhibidores del CYP3A

### Sexo:

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

### Población pediátrica:

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

### Método de administración:

La tableta debe tomarse una vez al día, con líquidos, debe tragarse entero sin masticar, partir o machacar.

**Vía de Administración: Vía Oral**

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

**Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N140**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto (V. 2.0 de 01/10/2015) versión final y la Información para prescribir (CCDS V 2.0 de 01/10/2015) versión final, para el producto de la referencia.**

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

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

### **3.1.1.7. LUNAST**

Expediente : 20089298  
 Radicado : 2015017298  
 Fecha : 13/08/2015  
 Interesado : Synthesis S.A.S.  
 Fabricante : Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 20 mg de lurasidone  
 Cada tableta contiene 40 mg de lurasidone  
 Cada tableta contiene 60 mg de lurasidone  
 Cada tableta contiene 80 mg de lurasidone  
 Cada tableta contiene 120 mg de lurasidone

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento en los adultos de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar I (depresión bipolar), cuando se utiliza solo, con litio o valproato. Tratamiento de la esquizofrenia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Lurasidone o a cualquier componente de la formulación; coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) e inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas están en un mayor riesgo de muerte. El lurasidone no está aprobado para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Estos estudios no muestran un aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas con el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 24 años de edad; se observó una reducción en el riesgo con el uso de antidepresivos en pacientes de 65 años y más.

En los pacientes de todas las edades que inician la terapia antidepresiva, se debe vigilar de cerca por empeoramiento, y/o por la aparición de pensamientos y conductas suicidas. Asesorar a familias y cuidadores sobre la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico prescriptor.

Advertencias:

Aumento de la mortalidad: Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia. En pacientes ancianos con psicosis, tratados con fármacos antipsicóticos se incrementan el riesgo de muerte. Lurasidone no se debe utilizar en pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Los antidepresivos incrementan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Estos estudios no demuestran que éste se incremente en pacientes por encima de 24 años; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con el uso de antidepresores en pacientes de 65 años y más.

En el transcurso de un ensayo controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con el fármaco era aproximadamente 4,5% en comparación con 2,6% en el grupo placebo. Aunque fueron variadas las causas de muerte, la mayoría de las muertes parecieron ser de origen cardiovascular por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita o infecciosa por ejemplo, neumonía. Lurasidone no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Monitorear: Desarrollo de discinesias. Asegúrese que la glicemia en ayunas se evalúa antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica durante la terapia en

pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes. Controlar regularmente a los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus por si empeora el control de la glicemia. Monitorear frecuentemente durante los primeros de tratamiento el recuento sanguíneo completo en pacientes con antecedentes de recuentos bajos de leucocitos o antecedentes de leucopenia /neutropenia inducida por fármacos. Controlar cuidadosamente los pacientes con neutropenia clínicamente significativa la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección. Se recomienda la monitorización clínica de peso. Deben controlarse signos de hipotensión ortostática en los pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

Reacciones adversas:

SNC: síntomas extrapiramidales (39%), somnolencia (26%); acatisia, síntomas extrapiramidales (acatisia e inquietud) (22%); parkinsonismo (17%), insomnio (8%), mareos, distonía (7%); agitación, ansiedad (6%), fatiga, inquietud (4%).

Dermatológicas: Rash, prurito (por lo menos 1%).

GI: náuseas (12%); dispepsia, vómitos (8%); hipersecreción salival (2%), dolor abdominal, pérdida de apetito, diarrea (por lo menos 1%).

Pruebas de laboratorio: creatinina elevada (3%), CPK elevada (al menos 1%); AST y ALT elevada (1%).

Varios: El dolor de espalda (4%), visión borrosa, taquicardia (por lo menos 1%).

Interacciones: Alcohol: Precaución debido a los posibles efectos aditivos.

Agentes antihipertensivos: El riesgo de hipotensión puede incrementarse. Se deben controlar los signos vitales por la posibilidad de hipotensión ortostática y ajustar la dosis del antihipertensivo según sea necesario.

Digoxina, midazolam: se pueden incrementar el Cmax y el ABC. Sin embargo, no se requiere ajuste de la dosis de digoxina o midazolam.

Alimentación: La administración con alimentos aumenta significativamente la C<sub>máx</sub> y el ABC en comparación con la administración en condiciones de ayuno.

Sin embargo, la exposición al lurasidone no se vio afectada por el tamaño de la comida cuando se aumentó de 350 a 1000 calorías y es independiente del contenido de grasa.

El Lurasidone debe tomarse con al menos 350 calorías de alimentos.

Pomelo o Toronja: Es un inhibidor moderado del CYP3A4. La dosis del lurasidone no debe superar los 40 mg/día cuando se coadministra con un inhibidor moderado del CYP3A4, como el jugo de pomelo o productos que contengan pomelo.

Litio: Pueden incrementar el Cmax y el ABC del lurasidone. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis del lurasidone.

Los Inhibidores moderados del CYP3A4 por ejemplo, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, verapamilo, pueden incrementar el Cmax y el ABC del Lurasidone. La dosis del lurasidone no debe superar los 40 mg/día cuando se coadministra con un inhibidor moderado del CYP3A4.

Los inductores potentes del CYP3A4 por ejemplo, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas y el efecto farmacológico del lurasidone. La coadministración del lurasidone y potentes inductores de CYP3A4 está contraindicada.

Los Inhibidores potentes del CYP3A4 por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol pueden elevar las concentraciones plasmáticas del lurasidone, el aumento de los efectos farmacológicos y el riesgo de reacciones adversas. La coadministración del lurasidone con inhibidores potentes de CYP3A4 está contraindicada.

Dosificación y Grupo Etario:

Esquizofrenia. Adultos: inicialmente 40 mg una vez al día (máximo, 80 mg/día).

Tratamiento en los adultos de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar I (depresión bipolar): La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados una vez al día como monoterapia o como terapia adjunta con litio o valproato. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Lurasidone ha demostrado ser eficaz en intervalos de dosis de 20 mg por día hasta 120 mg por día, como monoterapia o como terapia adjunta al litio o valproato. La dosis máxima recomendada, como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato, es 120 mg por día. En monoterapia, el rango de dosis más alta (80 mg a 120 mg por día) no proporcione eficacia adicional, en promedio, en comparación con el rango de dosis más baja (20 a 60 mg por día).

Deterioro de la función renal: Adultos con insuficiencia renal moderada a severa: No exceder de 40 mg/día.

Deterioro de la función hepática: Adultos con insuficiencia hepática moderada a severa: No exceder de 40 mg/día.

En tratamientos concomitantes con inhibidores del CYP3A4 como diltiazem, se considera, que la dosis no debe exceder de 40 mg/día. No debe usarse en combinación con un inhibidor potentes del CYP3A4 por ejemplo, el ketoconazol.

Inductores del CYP3A4: No utilizar en combinación con un inductores potentes de CYP3A4 por ejemplo, rifampicina.

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. 2015006603 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.1.6., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto el interesado no presentó los estudios con su propia formulación tal y como se solicitó en el Acta mencionada.

### 3.1.1.8. VIIBRYD®

Expediente : 20081205  
 Radicado : 2014102918  
 Fecha : 2015/08/11  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
 Fabricante : Patheon Puerto Rico, Inc.

Composición:

Cada tableta de 10 mg contiene clorhidrato vilazodona 10 mg  
 Cada tableta de 20 mg contiene clorhidrato vilazodona 20 mg  
 Cada tableta de 40 mg contiene clorhidrato vilazodona 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Viibryd está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

Contraindicaciones: Viibryd no debe usarse en forma concomitante en pacientes que toman IMAO ni en pacientes que hayan tomado IMAO en el término de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones farmacológicas graves, a veces, mortales,

con los fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones se asociaron con síntomas que incluyen temblores, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Deben transcurrir, al menos, 14 días después de suspender la administración de Viibryd antes de iniciar la administración de un IMAO.

#### Precauciones:

##### Embarazo:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. No se recomienda administrar Viibryd durante el embarazo.

##### Lactancia:

La Vilazodona se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce el efecto sobre la lactancia en seres humanos. No se recomienda administrar VIIBRYD durante la lactancia.

##### Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la Vilazodona en niños. Por lo que su uso no está aprobado en pacientes pediátricos.

##### Insuficiencia hepática:

En insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis. No se ha estudiado el uso de la Vilazodona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal leve, moderada o grave no se requiere ajuste de la dosis.

#### Advertencias:

##### Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos determinados, y esos trastornos en sí mismos son los factores de predicción más fuertes de suicidio. No

obstante, existe una preocupación desde hace tiempo acerca de que los antidepresivos podrían inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia al suicidio en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con MDD y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más.

Se debe monitorear adecuadamente a todos los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación y se los debe observar estrechamente para detectar empeoramiento clínico, tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia farmacológica o cuando haya modificaciones en la dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Síndrome de la serotonina o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS):

Se ha informado el desarrollo del síndrome de la serotonina o de reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS) que pueden poner en riesgo la vida con la administración de antidepresivos únicamente, pero especialmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos) junto con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina (incluidos los IMAO), o bien, con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de la serotonina se observaron en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con VIIBRYD. Entre los síntomas del síndrome de la serotonina se pueden incluir cambios del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome de la serotonina en su forma más severa puede asemejarse al NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas del síndrome de la serotonina o similares al NMS

El tratamiento con VIIBRYD y con cualquier fármaco serotoninérgico (SSRI, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [serotonin–norepinephrine reuptake

inhibitor, SNRI], triptano, buspirona, tramadol, etc.) o antidopaminérgico concomitante, incluidos los antipsicóticos, debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos mencionados anteriormente, y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

#### Convulsiones:

Viibryd no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Como sucede con otros antidepresivos, Viibryd debe ser recetado con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

#### Sangrado anormal:

El uso de fármacos que interfieren en la inhibición de la recaptura de serotonina, incluido Viibryd, puede aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), warfarina y otros anticoagulantes pueden incrementar este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (diseño de control de casos y cohortes) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con los SSRI han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias que pueden poner en riesgo la vida.

Debe advertirse a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de Viibryd y AINES, aspirina y otros fármacos que afectan la coagulación o el sangrado.

#### Activación de manía/hipomanía:

Se informaron síntomas de manía/hipomanía en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Viibryd en estudios clínicos. También se informó la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor, que recibieron tratamiento con otros antidepresivos. Como sucede con todos los antidepresivos, se debe utilizar Viibryd con precaución en pacientes con antecedentes propios o antecedentes familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

#### Interrupción del tratamiento con Viibryd:

Ha habido informes de eventos adversos que se produjeron al interrumpir la administración de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente cuando la interrupción

es abrupta, entre los que se incluyen los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (p. ej., parestesia, como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos y convulsiones. Aunque estos eventos, en general, son autolimitantes, ha habido informes de síntomas graves por interrupción.

Monitorear a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con Viibryd. Reducir la dosis gradualmente, siempre que sea posible. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de retomar la dosis recetada con anterioridad. Posteriormente, la dosis puede ser disminuida, pero a un ritmo más gradual

Reacciones adversas: Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes con MDD tratados con Viibryd en estudios controlados con placebo (incidencia  $\geq 5\%$  y, al menos, el doble de la tasa de placebo) fueron las siguientes: diarrea, náuseas, vómitos e insomnio.

Dosificación y Grupo Etario:

Viibryd debe tomarse con los alimentos. La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis debe ser titulada, comenzando con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, seguida de una dosis de 20 mg una vez al día durante 7 días adicionales y, luego, debe aumentarse a una dosis de 40 mg una vez al día.

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años

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. 2015006290 generado por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración del principio activo como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2015,**

numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar este producto, teniendo en cuenta que es necesario presentar estudios clínicos con un comparador activo de referencia para poder concluir sobre el balance riesgo/beneficio.

### 3.1.1.9. DENG VAXIA

Expediente : 20094756  
 Radicado : 2015081304 / 2015092206  
 Fecha : 26/06/2015  
 Interesado : Sanofi Psteur S.A.  
 Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Luego de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICC50/dosis\*\*  
 Virus CYD del dengue, serotipo 2\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICC50/dosis\*\*  
 Virus CYD del dengue, serotipo 3\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICC50/dosis\*\*  
 Virus CYD del dengue, serotipo 4\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICC50/dosis\*\*  
 \* Elaborado en células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante.  
 \*\* DICC50: dosis infecciosa del 50 % en cultivo celular.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas separadas]; tamaño de empaque de 1 o 10.
- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada]; tamaño de empaque de 1 o 10.

Presentaciones multidosis:

- [Polvo (5 dosis) en vial], tamaño de envase de 10 + [2,5 mL de disolvente en vial], tamaño de empaque de 10 (polvo y disolvente en embalajes separados).
- [Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 mL de disolvente en vial]; tamaño de empaque de 5.

Indicaciones: Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones: No debe recibir Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia® que se enumeran en la sección Composición.
- Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia®.

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- Tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- Está embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de que se le administre Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Está tomando tratamiento con inmunosupresores (20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante dos semanas o más). Su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta 4 semanas después de que suspenda el tratamiento.
- Ha experimentado algún problema de salud tras la administración de cualquier vacuna.

Su médico considerará cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación.

Como todas las vacunas, es posible que Dengvaxia® no proteja al 100 % de las personas que han sido vacunadas. La vacunación con Dengvaxia® no sustituye la protección contra las picaduras de mosquito. Debe tomar las precauciones apropiadas para prevenir las picaduras de mosquito, incluido el uso de repelentes, ropa adecuada y mosquiteros.

Pueden ocurrir desmayos (generalmente en adolescentes), en ocasiones acompañados de caídas, después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por lo tanto, infórmele al médico si usted o su hijo se han desmayado antes de una inyección.

Niños:

Los niños menores de 9 años de edad no deben recibir la vacuna.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia® puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Reacciones alérgicas graves (serias):

Si se presenta alguno de los siguientes síntomas después de haber partido del lugar donde usted o su hijo recibió una inyección, debe consultar a un médico inmediatamente:

- Dificultad para respirar,
- Coloración azulada en la lengua o los labios,
- Sarpullido,
- Hinchazón de la cara o la garganta.
- Presión baja que provoca mareo o desmayo.

Cuando ocurren, estos signos o síntomas, suelen desarrollarse rápidamente después de que se administra la inyección y mientras usted o su hijo aún están en la clínica o el consultorio del médico.

Las reacciones alérgicas graves son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), después de recibir cualquier vacuna.

Otros efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron informados durante estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos (desde los 9 años y hasta los 60 años). La mayoría de los efectos secundarios informados ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia®.

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios) o dolor de cabeza.  
o dolor muscular (mialgia)  
o malestar general  
o sensación de debilidad (astenia)  
o dolor en el lugar de la inyección  
o fiebre

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)  
o reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), amoratamiento (hematoma), hinchazón y comezón (prurito).

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)  
o infecciones de las vías respiratorias superiores  
o mareos

o dolor de garganta (dolor orofaríngeo)  
 o tos  
 o escurrimiento nasal (rinorrea)  
 o náusea  
 o erupción cutánea (sarpullido)  
 o dolor de cuello  
 o endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

Efectos secundarios adicionales en adultos (de 18 hasta 60 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

o ganglios inflamados (linfadenopatía)  
 o migrañas  
 o dolor en las articulaciones (artralgia)  
 o síntomas similares a la gripe (enfermedad parecida a la gripe)

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes (de 9 hasta 17 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

o erupción con comezón (urticaria)

Interacciones:

El efecto de Dengvaxia® podría no ser óptimo si se utiliza junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides o la quimioterapia. Informe a su médico si usted o su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otra vacuna o medicamento, incluidos los medicamentos que no requieren prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda. Dengvaxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia
- Resumen de las características del producto radicado bajo el número de la referencia

Adicionalmente mediante radicado 2015092206 el interesado presenta alcance al radicado 2015081304 en el sentido de incluir en la sección 2.3 Resumen global de calidad.

El interesado mediante radicado 2015110737 el interesado presenta alcance en el sentido de allegar:

- Copia de artículo publicado en NEJM y su apéndice
- Preguntas información no-clínica
- Preguntas información clínica
- Preguntas información plan de manejo de riesgo
- Documento sesión técnica

**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 para el producto de la referencia:

- **Aclarar la subpoblación que se ha beneficiado en los ensayos clínicos con respecto a la eficacia.**
- **Aclarar qué tipo de seguimiento se le realizó a partir del año 3, a los pacientes que fueron vacunados y que no fueron hospitalizados. Allegar resultados de eficacia y seguridad para este grupo de pacientes.**
- **Teniendo en cuenta el resultado no esperado de aumento de hospitalizaciones en niños vacunados menores de 9 años la Sala considera importante conocer los resultados encontrados en el seguimiento a los 6 años de acuerdo a lo programado en los estudios de la vacuna.**
- **Allegar los resultados del análisis realizado sobre el hallazgo no esperado de aumento de hospitalizaciones en niños vacunados menores de 9 años,**

especialmente en el Grupo de edad de los 2-5 años, adicionalmente el análisis realizado sobre los resultados de eficacia tan bajos en pacientes seronegativos de este Grupo poblacional.

- Allegar los estudios realizados en el Grupo poblacional de los 17-60 años, que soporten la indicación solicitada.

### 3.1.1.10. LYNPARZA® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20095606  
 Radicado : 2015090960 / 2015121370  
 Fecha : 16/07/2015 – 15/09/2015  
 Fecha C.R. : 21/07/2015 – 18/09/2015  
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.  
 Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc

Composición: Cada cápsula contiene olaparib 50 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad hematológica:

Las pacientes con toxicidad hematológica no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado y presenten los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos dentro del rango normal o CTCAE grado 1).

Se recomienda realizar pruebas iniciales, seguidas por monitoreo mensual, de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente en lo sucesivo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar las pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda biopsia de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

#### Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda:

Se ha reportado Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda en un número reducido de pacientes y algunos casos han sido fatales. En caso de confirmarse síndrome mielodisplásico y/o /leucemia mieloide aguda durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda que la paciente sea tratada apropiadamente. Si se recomienda tratamiento adicional para el cáncer, se debe suspender Lynparza.

#### Neumonitis:

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes que estaban recibiendo olaparib y algunos reportes han sido fatales. Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos, tales como disnea, tos y fiebre, u ocurre una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e investigar la causa lo más pronto posible. Si se confirma neumonitis, se debe suspender el tratamiento con Lynparza y tratar apropiadamente a la paciente.

#### Toxicidad embriofetal:

Lynparza podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Lynparza no se debe tomar durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza, y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Lactancia materna:

Se debe recomendar a las madres que estén lactando no hacerlo durante el tratamiento con olaparib y por un mes después de recibir la última dosis de olaparib.

#### Interacciones con otros productos medicinales:

Se debe evitar la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen general de las reacciones adversas medicamentosas:

La monoterapia con olaparib se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos por lo general de severidad leve o moderada (CTCAE 1 o 2) y generalmente no requieren suspender el tratamiento.

Reacciones adversas medicamentosas durante estudios clínicos:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que están recibiendo monoterapia con Lynparza®. En la Tabla 1 se presenta su frecuencia, Reacciones Adversas Medicamentosas usando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego se enumeran según MedDRA SOC y en el nivel de término preferido. Las frecuencias de ocurrencia de efectos indeseables se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy raros ( $< 1/10,000$ ) incluyendo reportes aislados. Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados con monoterapia en los cuales se conoce la exposición del paciente.

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas durante los ensayos clínicos

| MedDRA SOC                            | Término MedDRA   | Descriptor CIOMS/<br>general<br>(Todos los grados CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor |
|---------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Trastornos de metabolismo y nutrición | Apetito disminuido   | Muy frecuente  | Infrecuente                         |
| Trastornos del sistema nervioso       | Cefalea  | Muy frecuente  | Infrecuente                         |
|                                       | Disgeusia  | Muy frecuente  | N/A                                 |
|                                       | Mareo  | Muy frecuente  | Infrecuente                         |
| Trastornos gastrointestinales         | Náuseas  | Muy frecuente  | Frecuente                           |
|                                       | Vómito   | Muy frecuente  | Frecuente                           |
|                                       | Diarrea  | Muy frecuente  | Frecuente                           |
|                                       | Dispepsia  | Muy frecuente  | No reportado                        |
|                                       | Estomatitis  | Frecuente  | Infrecuente                         |
|                                       | Dolor abdominal alto   | Frecuente  | Infrecuente                         |
| Trastornos generales                  | Fatiga (incluyendo astenia)  | Muy frecuente  | Frecuente                           |
| Investigaciones                       | Anemia (disminución de la hemoglobina) <sup>a, b</sup>                         | Muy frecuente  | Muy frecuente                       |
|                                       | Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos) <sup>a, b</sup> | Muy frecuente  | Frecuente                           |
|                                       | Trombocitopenia (disminución de las plaquetas) <sup>a, b</sup>                 | Frecuente  | Frecuente                           |
|                                       | Linfopenia (disminución de los linfocitos) <sup>a, b</sup>                     | Muy frecuente  | Muy frecuente                       |
|                                       | Elevación del volumen corpuscular medio <sup>a, c</sup>                        | Muy frecuente  | N/A                                 |

| MedDRA SOC | Término MedDRA                           | Descriptor CIOMS/<br>Frecuencia<br>general<br>(Todos los grados CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor |
|------------|--|--|-------------------------------------|
|            | Aumento de la creatinina <sup>a, d</sup> | Muy frecuente  | Infrecuente                         |

N/A No aplica

<sup>a</sup> Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.<sup>b</sup> Las reducciones fueron CTCAE grado 2 o mayor para la hemoglobina, recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas y linfocitos.<sup>c</sup> Elevación del volumen corpuscular medio desde el nivel inicial a niveles superiores al ULN (límite superior normal). Los niveles parecieron retornar a lo normal después de suspender el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.<sup>d</sup> Datos de un estudio doble-ciego, placebo-controlado mostraron aumento promedio hasta de 23% desde el nivel basal remanente consistente con el transcurso del tiempo y retorno a nivel basal después de suspender el tratamiento, sin aparentes secuelas clínicas. El 90% de los pacientes tuvo valores de creatinina de CTCAE grado 0 inicialmente y el 10% tuvo CTCAE grado 1 en el nivel inicial.

### Interacciones:

#### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer, incluyendo agentes lesivos para el DNA, indican una potencialización y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es apropiada para combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer.

Olaparib produjo poca/ninguna inhibición directa *in vitro* del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Se observó inhibición escasa del CYP3A4 al examinar olaparib a concentraciones hasta de 100  $\mu$ M y mayor inhibición al evaluarse a 500  $\mu$ M. Estos hallazgos sugieren que olaparib tiene el potencial de causar interacciones clínicamente relevantes con otros sustratos del CYP3A4 en el hígado o tracto gastrointestinal. Olaparib no fue un inhibidor dependiente del tiempo del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o 2E1. Mostró inhibición dependiente del tiempo del CYP3A pero hasta un grado con poca probabilidad de traducirse en efectos clínicamente significativos. Se ha demostrado la inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4 *in vitro* con CYP3A4 con una mayor probabilidad de ser inducido en una magnitud clínicamente relevante.

CYP3A4/5 son isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. Estudios clínicos [llevados a cabo con una formulación en tableta] para evaluar el impacto de inhibidores e inductores conocidos del CYP3A han mostrado que la coadministración de un inhibidor CYP3A potente incrementó 1.42 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de olaparib (IC 90%: 1.33-1.52) y aumentó 2.70 veces el AUC promedio (IC 90%: 2.44-2.97) y que la coadministración de un inductor CYP potente redujo un 71% la  $C_{m\acute{a}x}$  (Índice de tratamiento: 0.29; IC 90%: 0.24-0.33) y un 87% el AUC (Índice de tratamiento: 0.13; IC 90%: 0.11-0.16). por consiguiente, se recomienda no coadministrar inhibidores/inductores potentes conocidos de estas isoenzimas con olaparib.

Olaparib es un sustrato para MDR1, pero no para BCRP o MRP2. Estudios *in vitro* sugieren que es un inhibidor de MDR1, es un inhibidor débil de BCRP, pero no un inhibidor de MRP2. Es posible que olaparib pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de MDR1.

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Olaparib tiene probabilidad de inhibir OATP1B3 u OAT1.

Se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre olaparib. La coadministración con alimentos retardó la velocidad de absorción ( $T_{m\acute{a}x}$  se retardó unas 2 horas) e incrementó la magnitud de absorción de olaparib (el AUC aumentó aproximadamente 20%).

#### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Las pacientes deben tener confirmación de una mutación genética BRCA significan “(BR<sub>e</sub>ast CA<sub>N</sub>cer gene) gen del cáncer de mama (línea germinal o tumor) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estatus de mutación BRCA se debe determinar por medio de un laboratorio experimentado utilizando un método validado (véase sección 5.1).

#### Dosificación en adultos:

La dosis recomendada de Lynparza es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) tomados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Lynparza se debe tomar con el estómago vacío (por lo menos una hora después de haber comido). Una vez se haya tomado Lynparza, es necesario abstenerse de comer durante 2 horas.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta que la enfermedad subyacente progrese.

#### Omisión de dosis:

Si una paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada.

#### Ajustes de la dosis:

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Se recomienda reducir la dosis a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere una reducción adicional final, entonces se podría considerar la posibilidad de reducir a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

#### Poblaciones especiales de pacientes:

Niños o adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste al iniciar la dosis en pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad o mayores son limitados.

Daño renal: No se ha estudiado el efecto del daño renal en la exposición a Lynparza. Lynparza se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >50 ml/min). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 ml/min) o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) puesto que los datos en dichas pacientes son limitados y no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto del daño hepático en la exposición a Lynparza. Por lo tanto, no se recomienda usar Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor de 1.5 veces el límite superior normal), ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta bajo 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 farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-002950222. Versión 1.0. Basado en: CPIL 9 diciembre 2014.
- Información para prescribir Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Julio/2015

El Interesado mediante radicado 2015121370 del 15/09/2015 allega alcance en el sentido de presentar información de manera resumida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requieren de estudios comparativos Fase III para determinar el balance riesgo beneficio del producto, teniendo en cuenta que en el resultado de los estudios fase II allegados hay resultados significativos en la supervivencia de la enfermedad pero los datos de la supervivencia global son inmaduros y no hay datos sobre calidad de vida.

Adicionalmente, presenta eventos adversos serios como síndrome mielo displásico e inflamación pulmonar.

### 3.1.1.11. PIRFENIDONA

Expediente : 20095491  
 Radicado : 2015089247  
 Fecha : 13/07/2015  
 Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia  
 Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: La Pirfenidona está indicada en el tratamiento de fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Historia de angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal.
- Falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal.

Precauciones y Advertencias:

### Función hepática:

Elevaciones de ALT y AST  $>3$  por encima del límite superior normal (ULN) han sido reportados en pacientes que reciben terapia con Pirfenidona. Raramente estos efectos han sido asociados con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total en suero. Las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) deben realizarse antes del inicio de la terapia con Pirfenidona y posteriormente controles mensuales durante los primeros 6 meses y a partir de ahí cada 3 meses. En el evento de una elevación significativa de las aminotransferasas hepáticas, la dosis de Pirfenidona debe ser ajustada o el tratamiento suspendido de acuerdo con las siguientes directrices. Para pacientes con elevaciones de ALT, AST o bilirrubina confirmadas durante el tratamiento, los siguientes ajustes de dosis pueden ser necesarios.

### Recomendaciones en caso de elevaciones de AST/ALT:

Si el paciente presenta elevaciones en las aminotransferasas entre  $>3$  a  $>5$  x ULN después del inicio de la terapia con Pirfenidona, los productos médicos que producen confusión deben ser discontinuados, en otros casos excluidos y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Si es clínicamente adecuado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida o interrumpida. Una vez que las pruebas de función hepática estén dentro de los límites normales, la Pirfenidona puede ser re-escalada a la dosis diaria recomendada si es tolerada.

Si el paciente presenta una elevación de la aminotrasferasa a  $<5$  x ULN acompañado de síntomas o hiperbilirrubinemia, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Si el paciente presenta una elevación de la aminotrasferasa a  $>5$  x ULN, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

### Falla hepática:

En sujetos con una falla hepática moderada (ej: Child-Pugh Clase B) la exposición a Pirfenidona fue incrementada en un 60%. La Pirfenidona debe ser usada con precaución en pacientes con una falla hepática preexistente ligera o moderada (ej: Child-Pugh Clase A y B) dado el potencial de un incremento en la exposición de Pirfenidona. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos y toxicidad especialmente si están tomando de manera concomitante inhibidores de CYP1A2 conocidos. La Pirfenidona no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática severa y no debe ser usada en pacientes con esta condición.

### Reacción fotosensible y brote:

La exposición directa a la luz del sol (incluyendo lámparas solares) debe ser evitada o minimizada durante el tratamiento con Pirfenidona. Los pacientes deben recibir instrucciones de usar bloqueador solar a diario, de usar ropa que proteja contra la exposición solar y evitar otros productos medicinales que se conozca que producen fotosensibilidad. Los pacientes deben ser instruidos en reportar síntomas de reacción fotosensible y brote a su médico. Reacciones de fotosensibilidad severa son poco comunes. El ajuste de la dosis o la suspensión temporal del tratamiento puede ser necesario en casos de reacciones fotosensibles o brotes ligeros a severos.

### Angioedema:

Reportes de angioedema (algunos severos) tales como inflamación de la cara, labios y/o lengua pueden ser asociados con la dificultad para respirar o sibilancias han sido presentadas en asociación con el uso de Pirfenidona en ajustes de postmercadeo. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema después de la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema deben ser manejados de acuerdo con los estándares de cuidado. La Pirfenidona no debe ser usada en pacientes con una historia de angioedema debido a Pirfenidona.

### Mareos:

Se han reportado mareos en pacientes que usan Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos solo presentaron un evento y la mayoría se resolvieron con una duración media de 22 días. Si el mareo no mejora o si su severidad empeora, se aconseja ajustar la dosis e incluso suspender el tratamiento con Pirfenidona.

### Fatiga:

Se ha reportado fatiga en pacientes tomando Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación.

### Pérdida de peso:

La pérdida de peso se ha reportado en pacientes tratados con este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación. Los

médicos deben monitorear el peso de los pacientes y cuando sea necesario, deben sugerir incrementar el consumo calórico si la pérdida de peso ya se considera de importancia clínica.

Excipientes:

Este producto medicinal contiene Lactosa, Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa ej: galactosemia no deben consumir este medicamento.

Reacciones adversas:

La seguridad de Pirfenidona ha sido evaluada en estudios clínicos incluyendo 1650 voluntarios y pacientes. Más de 170 pacientes han sido investigados en estudios abiertos durante más de 5 años y algunos durante hasta 10 años.

La reacción adversa más comúnmente reportada durante la experiencia del estudio clínico con la Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día comparado con el placebo, respectivamente fueron náuseas (32.4% vs. 12.2%), brote (26.2% vs. 7.7%), diarrea (18.8% vs. 14.4%), fatiga (18.5% vs. 10.4%), dispepsia (16.1% vs 5.0%), anorexia (11.4% vs. 3.5%), dolor de cabeza (10.1% vs. 7.7%) y reacción fotosensible (9.3% vs. 1.1%).

Reacciones adversas serias fueron registradas en frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo en estudios clínicos.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en una frecuencia de >2% en 623 pacientes recibiendo Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en la Fase 3 de tres estudios esenciales. Las reacciones adversas de la experiencia de post mercadeo también está listada en la Tabla 1. Las reacciones adversas están listadas por Sistema Órgano Clase (SOC) y dentro de cada grupo de frecuencia [Muy común (>1/10), Común (>1/100 a <1/10), poco común (>1/1000 a <1/100), raro (>1/10000 a <1/1000)], las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de importancia

| Tabla 1 Reacciones adversas por SOC y frecuencia MedDRA |   |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones                             |   |
| Común   | Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario |
| Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático            |   |

|   |  |
|---|--|
| Raro  | Agranulocitosis <sup>1</sup>                 |
| Desórdenes del sistema inmune                       |  |
| Poco común  | Angioedema <sup>1</sup>                      |
| Desórdenes metabólicos y nutricionales              |  |
| Muy común   | Anorexia                                     |
| Común   | Disminución de peso, disminución del apetito |
| Desórdenes psiquiátricos                            |  |
| Común   | Insomnio                                     |
| Desórdenes del sistema nervioso                     |  |
| Muy común   | Dolo de cabeza                               |
| Común   | Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo       |
| Desórdenes vasculares                               |  |
| Común   | Sofocos                                      |
| Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos |  |
| Común   | Disnea, tos, tos productiva                  |
| Desórdenes gastrointestinales                       |  |
| Muy común   | Dispepsia, nauseas, diarrea                  |

|  |   |
|--|---|
| Común  | Enfermedad de reflujo esofágico, vómito, distensión abdominal, incomodidad abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, incomodidad estomacal, gastritis, constipación flatulencia |
| Desórdenes hepatobiliares                                      |   |
| Común  | Incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la gama glutamil transferasa  |
| Raro   | Incremento del total de bilirrubina en suero en combinación con incremento de ALT y AST <sup>1</sup>  |
| Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo                  |   |
| Muy común  | Reacción fotosensible, brote  |
| Común  | Prurito, eritema, piel seca, brote eritematoso, brote macular, brote con prurito  |
| Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo           |   |
| Común  | Mialgia y artralgia   |
| Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración |   |
| Muy común  | Fatiga  |
| Común  | Astenia, dolor de pecho no cardíaco   |
| Lesión por envenenamiento y complicaciones de procedimiento    |   |
| Común  | Quemaduras solares  |

<sup>1</sup>Identificados por medio de estudios de post mercadeo

Interacciones:

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Aproximadamente el 70-80% de la Pirfenidona es metabolizada vía CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas CYP incluyendo CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

El consumo de jugo de toronja se asocia con la inhibición de CYP1A2 y debe ser evitado durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

En una Fase 1 del estudio, la coadministración de Pirfenidona y fluvoxamina (un fuerte inhibidor de CYP1A2 con efectos inhibitorios sobre otras isoenzimas CYP [CYP1C9, 2C19 y 2D6]) resultó en un incremento de 4 veces en la exposición a la Pirfenidona en no fumadores.

La Pirfenidona está contraindicada en pacientes en uso concomitante de fluvoxamina. La fluvoxamina debe ser descontinuada antes del inicio de la terapia con Pirfenidona debido a la eliminación reducida de Pirfenidona. Otras terapias que también sean inhibidoras de CYP1A2 y otra o más de las isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de Pirfenidona (ej CYP1C9, 2C19 y 2D6) deben ser evitados durante el tratamiento con Pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que inhibidores fuertes y selectivos de CYP1A2 (ej: enoxacin) tienen el potencial de incrementar la exposición de la Pirfenidona entre el doble y el cuádruple. Si el uso concomitante de la Pirfenidona con un inhibidor fuerte y selectivo de CYP1A2 no puede ser evitado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida a 801 mg diarios (una cápsula 3 veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de emergencias debido a reacciones adversas asociadas con la terapia de Pirfenidona. Descontinúe la Pirfenidona si es.

La coadministración de Pirfenidona y 750 mg de ciprofloxacina (un inhibidor moderado de CYP1A2) incrementó la exposición a la Pirfenidona en un 81%. Si la ciprofloxacina con una dosis de 750 mg dos veces al día no puede ser evitada, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida a 1602 mg diarios (dos cápsulas tres veces al día). La Pirfenidona debe ser usada con precaución cuando se está usando ciprofloxacina a una dosis de 250 g o 500 mg una o dos veces al día.

La Pirfenidona debe ser usada con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (ej: amiodarona, propafenona).

Se debe tener especial cuidado si los inhibidores de CYP1A2 están siendo utilizados de manera concomitante con inhibidores potentes de uno o más isoenzimas CYP

involucrados en el metabolismo de Pirfenidona tales como CYP2C9 (ej: amiodarona, propafenona), 2C19 (ej: cloranfenicol) o 2D6 (ej: fluoxetina, paroxetina).

Fumar cigarrillos e inductores de CYP1A2:

Un estudio de interacción Fase 1 evaluó el efecto de fumar cigarrillos (inductor de CYP1A2) sobre la farmacocinética de la Pirfenidona. La exposición a Pirfenidona de fumadores fue el 50% de la observada en no fumadores. Los fumadores tienen el potencial de inducir la producción de la enzima hepática y por lo tanto incrementar la eliminación del producto y reducir su exposición. El uso concomitante de inductores fuertes de CYP1A2 incluyendo el fumar debe ser evitado durante la terapia con Pirfenidona basados en la relación observada entre el fumar y el potencial de inducción de CYP1A2 y dejar de fumar antes y durante la terapia con Pirfenidona.

En el caso de inductores moderados de CYP1A2 (ej: omeprazol, el uso concomitante teóricamente puede generar una disminución en los niveles plasmáticos de Pirfenidona.

La co-administración de productos medicinales que actúan como inductores potenciales ya sea de CYP1A2 o de cualquier otra isoenzima CYP involucrada en el metabolismo de Pirfenidona (ej: rifampicina) puede resultar en una disminución significativa de los niveles plasmáticos de Pirfenidona. Estos productos medicinales deben ser evitados siempre que sea posible.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial de adultos es de 200 mg, tres veces al día (600 mg/día), después de cada comida. Gradualmente se incrementa la dosis a 600 mg, tres veces al día (1800 mg/día) bajo observación (de acuerdo con Recomendaciones para Ajuste de Dosis a continuación). Incluso, un incremento o disminución adecuada de la dosis de cuando en cuando dependiendo de los síntomas.

Recomendaciones para Ajuste de la Dosis:

- Comience con tabletas de 200 mg suministradas tres veces al día (600 mg/día). Después de dos semanas, gradualmente incremente la dosis en 200 mg por toma. Es recomendable mantener o lograr una dosis final de 600 mg por toma (1800 mg/día).
- Pacientes que suspendan el tratamiento de Pirfenidona durante 14 días consecutivos deben reiniciar la terapia sometiéndose al régimen inicial de dosificación hasta lograr la dosis diaria recomendada.

Para interrupciones de tratamiento por menos de 14 días, la dosis se puede retomar en la dosis diaria recomendada sin necesidad de reiniciar.

Ajuste de dosis y otras consideraciones para el uso seguro:

**Eventos gastrointestinales:** En pacientes que experimentan intolerancia a la terapia debido a efectos gastrointestinales colaterales, se recomienda administrar la Pirfenidona después de las comidas para evitar efectos colaterales. Si los síntomas persisten, la Pirfenidona puede reducirse a 1 o 2 tabletas dos a tres veces al día después de las comidas con una reescalación de la dosis diaria recomendada tolerada. Si los síntomas continúan, los pacientes deben recibir instrucciones de interrumpir el tratamiento durante una o dos semanas para que los problemas se puedan resolver.

**Reacción fotosensible y brote:** A los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad ligera o moderada o un brote se les debe recordar la instrucción de usar bloqueador diariamente y debe evitar exponerse al sol. La dosis de Pirfenidona puede ser reducida a 3 tabletas diarias (1 tableta tres veces al día). Si el brote persiste después de 7 días, la Pirfenidona debe descontinuarse durante 15 días, con una reescalación a la dosis recomendada de la misma manera que en el periodo de escalación de la dosis. Pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad o brote severo deben recibir instrucciones de interrumpir la dosis y de visitar al médico. Una vez que el brote se resuelva, la Pirfenidona puede ser reintroducida y reescalada hasta la dosis diaria recomendada a discreción del médico tratante.

**Función hepática:** En el evento de una elevación significativa de alanina y/o aspartato aminotransferasas (ALT/ AST) con o sin elevación de la bilirrubina, la dosis de la Pirfenidona debe ser ajustada o el tratamiento descontinuado de acuerdo con las directrices descritas a continuación.

Recomendaciones en caso de una elevación de ALT/AST:

- Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa de  $>3$  a  $<5$  x ULN después de iniciada la terapia con Pirfenidona, productos médicos de confusión deben ser descontinuados, otra causas excluidas y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Si es clínicamente adecuado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida o ajustada. Una vez las pruebas de funcionamiento hepático estén dentro de los límites normales, la Pirfenidona puede ser re-escalada a la dosis diaria recomendada si se tolera.
- Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a  $<5$  x ULN acompañado de síntomas o hiperbilirrubinemia, la Pirfenidona debe ser descontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

- Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a  $>5$  x ULN, la Pirfenidona debe ser descontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Poblaciones especiales:

Falla hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con falla hepática ligera o moderada (ej: Child-Pugh Clase A y B). Sin embargo, los niveles plasmáticos de Pirfenidona pueden incrementarse en algunas personas con falla hepática ligera o moderada y se debe tener precaución con el tratamiento con Pirfenidona en este grupo poblacional. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos de toxicidad especialmente si están tomando concomitantemente un inhibidor CYP1A2 conocido. La Pirfenidona no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática severa o en enfermedades hepáticas en fase terminal, y no debe ser usada en pacientes con estas condiciones. Se recomienda monitorear el funcionamiento hepático durante el tratamiento y puede haber necesidad de ajuste de dosis en caso de elevaciones y Recomendaciones para el Ajuste de dosis.

Falla renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con falla renal ligera o moderada. La terapia con Pirfenidona no debe ser usada en pacientes con falla renal severa ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) o en etapas terminales de enfermedades renales que requieran de diálisis.

Población pediátrica:

No hay uso relevante de Pirfenidona en la población pediátrica en el tratamiento de IPF.

Ancianos:

No se requiere de ajuste de dosis en personas mayores de 65 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 versión abril de 2015

**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 Pirfenidona, el cual se recomendado nueva entidad química mediante Acta No. 17 de 2014, numeral 3.1.1.2.

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO

#### 3.1.2.1. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

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

Composición:

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  $\leq$  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.

### 3.1.2.2. SAXENDA® 6 mg/mL

Expediente : 20094683  
 Radicado : 2015080780  
 Fecha : 25/06/2015  
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S  
 Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 6.0 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o superior (obesidad), o
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones de uso:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina.

Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución. No se cuenta con experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV NYHA, y, por lo tanto, Saxenda® no se recomienda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de la alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso.
- con insuficiencia renal severa.
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida.

Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### Colelitiasis y colecistitis:

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de coleditiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes en placebo. El hecho la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de coleditiasis y por lo tanto, la coleditiasis explica parcialmente la tasa superior con Saxenda®. La coleditiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de coleditiasis y colecistitis.

#### Enfermedad tiroidea:

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

#### Ritmo cardíaco:

Se observó un aumento en el ritmo cardíaco en los estudios clínicos. La significancia clínica del aumento en el ritmo cardíaco con Saxenda® es incierta, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, como resultado de la limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se debe monitorear el ritmo cardíaco a intervalos regulares consistente con las prácticas clínicas habituales. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de aumento en el ritmo cardíaco (palpitaciones o sensación de latidos acelerados cuando se está en reposo). En los pacientes que experimentan un aumento sostenido clínicamente relevante en el ritmos cardíaco en reposo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

#### Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2:

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática  $\leq 3.9$  mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones gastrointestinales adversas:

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderadas, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Los pacientes  $\geq 65$  años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina  $>30$  mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

#### Reacciones alérgicas:

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

#### Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desapareció durante el tratamiento continuo.

#### Taquicardia:

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

#### Interacciones:

##### Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa:

Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

##### Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa:

El leve retraso en el vaciado gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora en la absorción clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida 1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC<sub>0-300 min</sub>). Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o índice terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Saxenda® en pacientes en warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no cambió la exposición general de paracetamol después de una dosis individual de 1000 mg. Paracetamol C<sub>máx</sub> disminuyó un 31% y t<sub>máx</sub> promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. C<sub>máx</sub> de atorvastatina disminuyó un 38% y el t<sub>máx</sub> Promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. C<sub>máx</sub> de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el t<sub>máx</sub> No cambió. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; C<sub>máx</sub> disminuyó un 31%. El t<sub>max</sub> promedio de digoxina disminuyó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril:

La administración de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%;  $C_{máx}$  disminuyó un 27%. El  $t_{máx}$  promedio de lisinopril se retrasó as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificación y grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

|                                  | Dosis  | Semanas |
|----------------------------------|--------|---------|
| Aumento de la dosis<br>4 semanas | 0.6 mg | 1       |
|                                  | 1.2 mg | 1       |
|                                  | 1.8 mg | 1       |
|                                  | 2.4 mg | 1       |
| Dosis de mantenimiento           | 3.0 mg |         |

Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda<sup>®</sup> después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Saxenda<sup>®</sup> en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda<sup>®</sup>, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores ( $\geq 65$  años de edad):

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes  $\geq 75$  años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  mL/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Población pediátrica:

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva indicación, ya que el principio activo ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas pero la aplicación corresponde a una nueva indicación.
- Inserto: 8-9556-90-001-1 basado en STF Q1 2015

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

### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.3.1. VACUNAS ESTACIONARIAS

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los lineamientos establecidos por OMS con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2016 PARA EL HEMISFERIO SUR. Es decir, que las vacunas trivalentes contra influenza usadas en la siguiente estación invernal deberán contener:

- Un virus del tipo A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus
- Un virus del tipo A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus
- Un virus del tipo B/Brisbane/60/2008-like virus

Para las vacunas tetravalentes que contienen dos virus de influenza B deben contener los tres virus anteriores y:

- Un virus del tipo B/Phuket/3073/2013-like virus.

#### 3.1.3.2. ALDURAZYME®

Expediente : 19961931  
 Radicado : 2015093539  
 Fecha : 24/07/2015  
 Interesado : Genzyme de Colombia LTDA  
 Fabricante : BioMarin Pharmaceutical Inc

Composición:

Cada frasco ampolla contiene una solución estéril:

Principio activo: Iaronidasa 2,9 mg. (Nombre químico: alfa-L-iduronidasa recombinante humana;

Forma farmacéutica: Solución inyectable concentrada, sólo para infusión intravenosa.

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de  $\alpha$ -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de anafilaxia:

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida en algunos pacientes durante las infusiones con Aldurazyme. Por lo tanto, cuando se administra Aldurazyme, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional.

Advertencias y precauciones de empleo:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia:

Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar Aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General:

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión. Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas.

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes:

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con

Aldurazyme comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anti - cuerpos al Aldurazyme. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con Aldurazyme sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto:  
No se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:  
No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de Aldurazyme.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras.).

Embarazo:  
Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de Aldurazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Aldurazyme debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento:  
Nada especificado.

Lactancia:  
No se sabe si Aldurazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Aldurazyme a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico:  
En general, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con MPS I, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos.

### Uso Geriátrico:

Los estudios clínicos de Aldurazyme no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

### Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia

### Reacciones Adversas al Medicamento:

En el Estudio Fase 3 doble ciego, controlado por placebo y de extensión de etiqueta abierta, de

45 pacientes que recibieron tratamiento con Aldurazyme hasta por 208 semanas, las reacciones adversas (RAs) más frecuentes reportadas se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas más frecuentes en los estudios Fase 3 doble ciego controlado con placebo y de extensión de etiqueta abierta.

| Clase de sistema de órganos                                    | Descripción del evento (término MedDRA preferido) | Pacientes N = 45 (porcentaje) |
|--|---|-------------------------------|
| Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración | Pirexia   | 5 (11%)                       |
| Desórdenes gastrointestinales                                  | Náusea  | 5 (11%)                       |
|  | Vómitos   | 4 (9%)                        |
|  | Dolor abdominal                                   | 3 (7%)                        |
|  | Diarrea   | 2 (4%)                        |
| Desórdenes de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos     | Artralgia   | 7 (16%)                       |
| Desórdenes del sistema nervioso                                | Dolor de cabeza                                   | 8 (18%)                       |
| Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo                      | Rash  | 11 (24%)                      |
|  | Prurito   | 3 (7%)                        |
|  | Urticaria   | 2 (4%)                        |
| Desórdenes vasculares  | Rubor   | 7 (16%)                       |
|  | Hipertensión                                      | 2 (4%)                        |

En un Estudio de etiqueta abierta en 20 pacientes de 5 años de edad o menores tratados durante hasta por 52 semanas, las RAs informadas más comúnmente (>1 pt/5%) fueron: pirexia (35%), escalofríos (20%), y taquicardia, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno (10% cada una). Además, las RAs informadas más frecuentemente en el estudio Fase 1/2 de etiqueta abierta sobre 10 pacientes tratados hasta por 3 años, incluyeron angioedema, que ocurrió en 3 de cada 10 pacientes.

La mayoría de los eventos adversos relacionados en los estudios clínicos fueron reacciones asociadas a la infusión (RAIs) de severidad de leve a moderada. Las RAIs fueron reportadas en

24 de 45 pacientes (53%) durante el tratamiento con Aldurazyme en los estudios Fase 3, y 7 de 20 pacientes (35%) en el estudio Fase 2. Con el tiempo la frecuencia disminuyó. La mayoría de las RAIs, que requirieron intervención fueron manejadas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo temporariamente la infusión, y/o administrando antipiréticos y/o antihistamínicos.

En los estudios Fase 3 las RAIs más frecuentemente reportadas fueron salpullido, rubor, dolor de cabeza, pirexia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos, y en el estudio de Fase 2 fueron pirexia, escalofríos, aumento de la presión sanguínea, saturación de oxígeno disminuida y taquicardia. En general, las RAIs reportados en el período post-comercialización fueron similares en naturaleza a aquellos observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio Fase 4 de 26 semanas en 33 pacientes con MPS I para evaluar la farmacodinamia y la seguridad de la dosis de rótulo de 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana y tres regímenes diferentes de Aldurazyme: 1,2 mg/kg (200 U/kg) semanalmente; 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg) cada 2 semanas. El grupo de la dosis de acuerdo al rótulo presentó el menor número de pacientes que experimentaron RADs y RAIs, aunque el número de pacientes con RADs y RAIs fue similar a través de todos los grupos de dosis. En general, el tipo de RAIs fue similar a aquellos observados en los otros estudios clínicos.

#### Reacciones adversas serias al medicamento:

En el estudio Fase 3 de extensión de etiqueta abierta, un único paciente con una obstrucción preexistente de las vías aéreas experimentó una reacción anafiláctica severa 3 horas después del comienzo de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento), consistente en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. Este paciente resultó ser IgE positivo. Además, un paciente de 3 años, severamente afectado, tratado con producto comercial experimentó una reacción anafiláctica y paro respiratorio. Ambos pacientes discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme.

#### Reacciones adversas al medicamento post-comercialización:

Adicionalmente a las reacciones a la infusión informadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones a la infusión fueron reportadas por pacientes durante el uso post-comercialización de Aldurazyme: tos, disnea, saturación de oxígeno disminuida/hipoxia, sensación de frío, taquipnea, cianosis y manifestaciones de angioedema tales como edema facial. RADs adicionales han incluido reportes de broncoespasmo serio asociado a la infusión que requirió tratamiento con epinefrina, corticosteroides y/o terapia de oxígeno. Algunos pacientes fueron re-administrados con Aldurazyme exitosamente.

Otras reacciones a la infusión fueron reportados en pacientes durante el uso post-comercialización las cuales incluyen: palidez, fatiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensación de calor, y sensación de frío.

Hubo un pequeño número de reportes de extravasación en pacientes tratados con Aldurazyme.

No hubo reportes de necrosis tisular asociada con la extravasación.

#### Inmunogenia:

Durante los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos IgG a Aldurazyme. La presencia de niveles de IgG elevados ha sido asociada a la reducción variable de los GAG urinarios. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos a Aldurazyme, así como el potencial de una neutralización *in vitro* del producto.

Globalmente, un pequeño número de pacientes resultaron positivos para IgE, uno de los cuales experimentó una reacción anafiláctica severa con urticaria y obstrucción de las vías aéreas.

Estos pacientes IgE positivos discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme. La detección de anticuerpos IgE fue raramente informada durante los estudios clínicos y su significado no ha sido establecido.

#### Interacciones:

##### Interacciones Medicamentosas:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo *in vitro*.

##### Medicamento/Alimentos:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/alimentos.

##### Incompatibilidades farmacéuticas:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

##### Ensayos de laboratorio para el producto:

No se especifica ninguno.

### Dosificación y Grupo Etario:

El régimen de dosis recomendado para Aldurazyme® es 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrado una vez a la semana como infusión intravenosa.

Se recomienda pretratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes del inicio de la infusión

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 para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto Versión Core Data Sheet (REV Abril/2014)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

**3.1.3.3. ERITROMAX 2000U.I./mL,  
ERITROMAX 4000 U.I./mL,  
ERITROMAX 4000 U.I. JERINGA PRELLENADA,  
ERITROMAX 2000 U.I.,  
ERITROMAX LIOFILIZADO 2000 U.I.,  
ERITROMAX LIOFILIZADO 4000 U.I.,  
ERITROMAX 10.000 U.I.,  
ERITROMAX 40.000 U.I.**

Expediente : 20013654  
Radicado : 2015097461  
Fecha : 31/07/2015  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 40.000 U.I.  
 Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 4000 U.I.  
 Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 2000 U.I.,  
 Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 10.000 U.I.  
 Eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 2000U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HIV
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica.

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dL. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

#### Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión.

Durante el tratamiento con Eritromax<sup>®</sup>, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dL. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

#### Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

#### Uso para personas de más de 65 años de edad:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

#### Niños:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

#### Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

#### Interacciones:

##### Interacciones Medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente).

Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

##### Agentes antihipertensivos:

La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

##### Heparina:

Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular.

##### Suplementos de hierro:

Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrans, por aumentar la eritropoyesis.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con Eritromax® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada.

El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

#### Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de Eritromax® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

#### Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con Eritromax® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con Eritromax® podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Vía de Administración: IV/SC

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 Rev. Julio/2015 7000191-08

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

### 3.1.3.4. NABOTA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Expediente : 20096621  
 Radicado : 2015101731  
 Fecha : 06/08/2015  
 Interesado : Mutter y Asociados S.A.S  
 Fabricante : Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd.

Composición: Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum – 100 Unidades

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado de blanco a amarillento en un vial claro

Indicaciones: Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a severas (Líneas verticales entre las cejas) asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del musculo procerus, en adulto con edad entre 20 y 65 años.

Contraindicaciones: A. Pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los ingredientes en la formulación de este producto.

- B. Pacientes que tienen desordenes de las uniones neuromusculares (ej: miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas debido a la actividad de relajación muscular de este producto.
- C. Pacientes con desórdenes respiratorios severos, cuando son usados para tratamiento de disfonía cervical.
- D. Mujeres embarazadas, mujeres potencialmente fértiles o mujeres amamantando.
- E. Pacientes con sobreactividad neurogénica del detrusor quienes también tienen infecciones agudas del tracto urinario y pacientes con enuresis aguda quienes no realizan rutinariamente limpieza de la caterización uretral intermitente, cuando son inyectados en el musculo detrusor.

#### Precauciones y Advertencias:

#### Precauciones generales:

A. Este medicamento contiene albúmina, un derivado de sangre humana. Cuando un medicamento derivado de sangre humana o plasma es administrado al cuerpo humano, el potencial de enfermedades infecciosas por agentes transmisibles no puede ser excluidas completamente. Esto puede incluir agentes patógenos que aún son desconocidos. Para minimizar el riesgo de tales infecciones por agentes transmisibles, se tiene cuidados particulares con el proceso de fabricación de la albúmina, incluyendo proceso de remoción y/o inactivación de virus, además del tamizaje cuidadoso de los donantes y los ensayos apropiados de las unidades donadas

B. Debido a la naturaleza de la enfermedad a ser tratada, los efectos de estos medicamentos en la habilidad de conducir u operar maquinaria no se puede predecir.

#### C. Líneas glabellares

La reducción del parpadeo por la inyección de toxina botulínica en el musculo orbicularis puede llevar a una exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con desordenes del VII nervio.

Los pacientes con desordenes de la piel tales como enfermedades de la piel, infección y cicatrices en los sitios de inyección, pacientes con historia de tratamiento glabellar parcial (incluyendo la frente) tales como estiramiento facial e implantes permanentes, pacientes con historias de parálisis del nervio facial o los síntomas de ptosis palpebral, pacientes cuyas líneas glabellares no pueden ser mejoradas satisfactoriamente con métodos físicos ya que las líneas no están aplanadas inclusive utilizando al manos fueron excluidos de la fase III de la prueba de seguridad y eficacia por lo tanto, deben ser advertidos. La inyección de estos productos no debe ser más frecuente que cada tres meses y se debe

usar la dosis mínima efectiva.

#### Advertencias:

Ya que el ingrediente activo de este producto es Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum la cual se deriva del Clostridium Botulinum, la información de esta sección debe ser totalmente entendida y la dosis recomendada y el método de administración deben ser seguidos estrictamente. Los médicos que administran este producto deben entender suficientemente la anatomía neuromuscular y/o orbital relevante del área involucrada y cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores, y las técnicas electromiográficas estándares. No se deben exceder las dosis recomendadas ni la frecuencia de administración.

#### A. Diseminación del efecto de la toxina

Los efectos de los productos con toxina botulínica se pueden diseminar desde el área de inyección y producir síntomas negativos. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, disfonía, disartria, tartamudeo, incontinencia urinaria, dificultades para respirar, disfagia, diplopía, visión borrosa, y ptosis. Las dificultades para tragar y respirar pueden comprometer la vida y se han reportado muertes relacionadas con la diseminación de los efectos de la toxina.

#### B. Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad seria y/o inmediata en otros productos con toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxis, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxis en el cual se usó lidocaína como diluyente, y consecuentemente, el agente causal ni fue determinado de forma fiable. Si tales reacciones ocurren, se deben discontinuar las inyecciones posteriores de este producto y se debe iniciar inmediatamente la terapia médica apropiada.

#### C. Desordenes neuromusculares pre existentes

Los individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (Ej. Esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o desordenes de las uniones neuromusculares (ej. Miastenia gravis o Síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio con dosis típicas de este producto. Literatura médica publicada con otros productos de toxina botulínica han reportado casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes desórdenes neuromusculares conocidos o no reconocidos donde los pacientes han mostrado hipersensibilidad seria a los efectos sistémicos de dosis clínicas típicas. En algunos casos, la disfagia demoró varios meses y se requirió la colocación de tubos gástricos para alimentación.

D. Ha habido reportes de eventos adversos después de la administración de otros productos con toxina botulínica que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto al miocardio, algunos con desenlaces fatales. Algunos de estos pacientes tienen factores de riesgo incluyendo enfermedades cardiovasculares pre-existentes.

#### E. Blefaroespasmos

La reducción del parpadeo posterior al uso de toxina botulínica en el musculo orbicularis puede llevar a una exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio VII. Se deben hacer pruebas cuidadosas de la sensación corneal en ojos previamente operados y se debe evitar las inyecciones en el párpado inferior para reducir el riesgo de ectropión. Se debe emplear el tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto terapéuticos suaves, o cierre del ojo con parches u otros medios.

#### F. Ausencia de intercambiabilidad entre productos con Toxina Botulínica

La Unidad de potencia de la Toxina Botulínica es específica para la preparación y el método de ensayo utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de Toxina Botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de Toxina Botulínica no pueden ser comparadas ni ser convertidas a unidades de ningún otro producto con Toxina Botulínica ensayado con cualquier otro método de ensayo específico.

#### G. Inyecciones en o cerca de estructura anatómicas vulnerables

Se debe tener cuidado cuando se inyecta en o cerca de estructura anatómicas vulnerables. Se han reportado eventos adversos serios incluyendo desenlaces fatales en pacientes que han recibido toxina botulínica inyectada directamente en las glándulas salivales, la región oro-lingual-faríngea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían disfagia pre-existente o debilidad significativa. (No se ha establecido la seguridad y efectividad para indicaciones pertenecientes a estos sitios de inyección). Se han reportado neumotórax asociados con procedimientos de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se recomienda precaución cuando se inyecta próximo a los pulmones, particularmente los ápices.

#### H. Efectos pulmonares de Toxina Botulínica en pacientes con estatus Respiratorio comprometido

Tratados pro espasticidad o por sobreactividad del detrusor asociado con una condición neurológica. En pacientes con espasticidad de miembros superiores y desórdenes

respiratorios, infecciones del tracto respiratorio superior y función pulmonar reducida (disminución de la Capacidad Vital Forzada [FVC]  $\geq$  15%) fueron reportados con más frecuencia cuando se administraba con otros productos de toxina botulínica, comparados con placebo. También se reportó función pulmonar reducida (disminución de la Capacidad Vital Forzada [FVC]  $\geq$  15%) en pacientes tratados con otros productos de toxina botulínica para sobreactividad del detrusor asociada con condiciones neurológicas.

### 3. Administrar con cuidado a los siguientes pacientes:

A. Pacientes bajo tratamiento con otros relajantes musculares (ej: cloruro de tubo curarina, dantrolene sódico, etc.) – La relajación muscular puede ser potenciada o puede aumentar el riesgo de disfagia.

B. Pacientes bajo tratamiento con medicamentos con actividad de relajación muscular, ej: Hidrocloruro de Espectinomina, Antibióticos Aminoglicocídicos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos poli peptídicos (Sulfato de Polimixina B, etc.), antibióticos tetraciclínicos, antibióticos de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofen, etc.), agentes anticolinérgicos (escopolamina butilbromuro, trihexifenidil Hidrocloruro, etc.). benzodiacepinas y otros medicamentos similares (diazepan, etizolam, etc.) y benzamidas (tiaprida Hidrocloruro, sulpiride, etc.) La relajación muscular puede ser potenciada y el riesgo de disfagia puede ser aumentado.

### Reacciones adversas:

#### A. General

Ha habido reportes espontáneos de muertes, a veces asociadas con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con Toxina Botulinica. También hay reportes raros de reacciones adversas al medicamento involucrando el sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto al miocardio, algunos con desenlaces fatales. No se ha establecido la relación exacta entre estos eventos con la inyección de toxina botulínica. Los siguientes eventos han sido reportados en otras toxinas botulínicas y no se conoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: erupciones en la piel (Incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupciones psoriasiformes), prurito, y reacciones alérgicas.

En general, las reacciones adversas al medicamento ocurren dentro de la primera semana posterior a la inyección y, mientras generalmente es transitorio, puede tener una duración de varios meses. Dolor localizado, moretones, tracción, inflamación, sensación de calor o hipertonía en el sitio de inyección o músculos adyacentes pueden estar asociadas con la inyección. Debilidad local de los músculos inyectados representan la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede

ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la diseminación de la toxina. Cuando se inyectan a pacientes con blefaroespasma o disfonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar fluctuación electrofisiológica aumentada (variación rápida en la forma de la onda) el cual no está asociada con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

## B. Líneas Glabellares

La seguridad de este producto fue evaluada en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego, aleatorizados los cuales incluyeron 268 pacientes con edad entre 20 a 65 años, con líneas glabellares de moderadas a severas (grupo de prueba n =135m grupo control n= 133). Las reacciones adversas al medicamento fueron observadas en 20.00% del grupo de prueba, y en el 18.5% del grupo control.

Muchos de los eventos adversos fueron leves, y ninguno fue severo. Los eventos adversos reportados con más del 1% en el grupo de prueba de este medicamento, listados en el orden de frecuencia fueron: ptosis (2.22%), elevación de las cejas (1.48%), y vértigo (1.48%).

Interacciones:

Interacciones del medicamento:

A. Los efectos de los productos con toxina botulínica son generalmente potenciados por el uso concomitante de antibióticos aminoglicosídicos u otras drogas que interfieren con la transmisión neuromuscular, ej: relajantes musculares tipo tubocurarina. El uso concomitante de Aminoglicosídicos o espectinomicina están contraindicados. La Polimixina, Lincomicina, y Tetraciclina deben ser usados cuidadosamente en pacientes inyectados con este producto.

B. Los efectos de administrar diferentes serotipos de neurotoxinas botulínicas al mismo tiempo o con varios meses una de otra son desconocidos. La debilidad neuromuscular excesiva puede ser exacerbada por la administración de otro producto con toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de la toxina botulínica administrada previamente.

Dosificación y Grupo Etario:

Adulto con edad entre 20 y 64 años

Vía de Administración: Inyectable

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

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

**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, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

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

### 3.1.3.5. HUMALOG MIX 25 100U/mL

Expediente : 19962384  
 Radicado : 2015098454  
 Fecha : 30/07/2015  
 Interesado : Eli Lilly Interamérica INC.  
 Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25U de Insulina Lispro + 75U de Insulina Lispro protamina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis de glucosa normal.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina, insulina Lispro o a cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

#### Precauciones y advertencias:

No se deben administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia.

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica.

Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se puede citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como por ej. betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana comunicaron que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida de conciencia, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de glucogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

#### Combinación de Humalog® Mix25™ con pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog® Mix25™ o pioglitazona. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Se podría considerar la administración de insulina lispro en niños menores de 12 años sólo en el caso de un beneficio esperado, en comparación con insulina regular.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto o recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes ratadas con insulina (diabetes insulín dependiente o diabetes gestacional) durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina usualmente caen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes con diabetes deben ser aconsejadas para informar a su doctor si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes. Las pacientes en período de lactancia tal vez requieran ajustes en la dosis de insulina, la dieta o ambas cosas.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas

habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil u operar maquinarias).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrente.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, a la muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia Confidenciales el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

La alergia local, que es frecuente (1/100 a <1/10), se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón o prurito en el sitio de inyección de la insulina. Esta situación por lo general se resuelve en pocos días a pocas semanas. En algunos casos, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente de limpieza de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica a la insulina es rara (1/10,000 a <1/1,000) pero potencialmente más grave. La alergia generalizada a la insulina puede ocasionar erupción cutánea en todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), respiración jadeante (sibilancias), reducción de la presión arterial (hipotensión), aceleración del pulso (taquicardia) o sudoración. Los casos severos de reacción alérgica generalizada pueden hacer peligrar la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control glucémico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog Mix25.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol. No se ha estudiado la mezcla de Humalog Mix25 con otras insulinas.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Sólo se puede administrar por inyección subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen.

La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Tras la administración se observa un comienzo de acción rápido y un pico temprano de actividad. Esto permite administrar el producto muy próximo a una comida.

La duración de acción de la suspensión de insulina lispro protamina (BASAL), es similar al de la insulina basal (NPH).

El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Como sucede con

todos los preparados de insulina, la duración de los efectos depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico

Condición de 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.
- Aprobación de los insertos versión CD19NOV10 v3.0 (23Dec14) para presentación de cartuchos
- Aprobación del manual del usuario versión CM20MAR13+CM18OCT13 v3.0 (05Jan15) para la presentación de kwikpen.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

### 3.1.3.6. HUMULIN R SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 27191  
 Radicado : 2015102214  
 Fecha : 06/08/2015  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada mL de Humulin® N contiene 100UI de Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Humulin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

#### Precauciones y Advertencias:

**Cambios de insulina:** Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y sólo bajo instrucciones del médico. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. Los cambios en la pureza, concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, etc.), especie (bovina, porcina, bovina-porcina, humana) y/o método de elaboración (ADN recombinante vs. Insulina de origen animal) pueden hacer necesario modificar la dosis.

Algunos pacientes que usan Humulin pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses.

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina.

Los síntomas de una disminución de glucosa en sangre deben tratarse antes que se llegue a un estado de inconsciencia. Los síntomas de hipoglucemia leve a moderada pueden aparecer repentinamente e incluyen: ansiedad, alteración de la conducta similar al estado de ebriedad, visión borrosa, transpiración fría, comportamiento depresivo, dificultad para concentrarse, mareos, sensación de desfallecimiento, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad, inquietud, temblores, alteración de la conducta, cambios de personalidad, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, dificultad para hablar y hormigueo en manos, pies, labios o lengua. Los síntomas de hipoglucemia severa pueden incluir: desorientación, convulsiones, inconsciencia, coma y muerte.

Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, enfermedad nerviosa diabética, medicamentos tales como los bloqueadores beta, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que estos primeros síntomas de reacción a la insulina fueron diferentes o menos pronunciados que con la insulina de origen animal.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia, los pacientes podrían no ser capaces de tomar medidas para evitar cuadros de hipoglucemia más severos. Los pacientes que experimenten hipoglucemia sin los primeros síntomas de advertencia deben monitorear sus niveles de glucosa en sangre frecuentemente, especialmente antes de actividades cotidianas tales como manejar o conducir vehículos. La hipoglucemia leve a moderada podría ser tratada tomando alimentos o líquidos que contengan azúcar. Los pacientes deben siempre llevar consigo una fuente rápida de azúcar como caramelos de menta o tabletas de glucosa.

Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados por el médico para identificarlos.

#### Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo. En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización. La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

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

Interacciones: Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes beta7bloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración:

- IM - Intramuscular
- IV - Intravenosa
- SC – Subcutánea

Dosificación y grupo etario: La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

a) Preparación de la dosis:

Los viales que contengan Humulin® R no requieren resuspensión y deben ser utilizados solamente si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si tiene una apariencia acuosa.

Mezcla de insulinas - Humulin® R y Humulin® N: en primer lugar se debe introducir en la jeringuilla la insulina de acción más rápida, para prevenir la contaminación del vial con la preparación de acción retardada. Es aconsejable inyectar directamente después de hacer la mezcla. Sin embargo, si fuese necesario retrasar la inyección, se deberá seguir una rutina adecuada. Alternativamente, se puede utilizar una jeringuilla de Humulin® R y de Humulin® N por separado para administrar la cantidad correcta de cada formulación.

#### b) Inyección de la dosis

Inyectar la dosis correcta de insulina tal y como le haya indicado su médico o educador en diabetes.

Las zonas de inyección deben alternarse de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Condición de 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.
- Aprobación del inserto versión CDS19NOV10 v4.0 (26JUN14) (fuente indy) y CDS19NOV10 v4.0 (26May15) (Fuente Mexico)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

#### 3.1.3.7. AXUAREB

Expediente : 20096671  
Radicado : 2015102027  
Fecha : 06/08/2015

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.5mL contiene 6`000.000 UI de Interferon Beta 1a

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: El interferón beta tiene actividad antivírica e inmunorreguladora. Se emplea principalmente en el control de la esclerosis múltiple, aunque el mecanismo de acción no está claro. El interferón beta-1a está indicado para el tratamiento de los diferentes tipos de esclerosis múltiple recurrente con el propósito de reducir la progresión de la discapacidad física, el daño transaxonal y la atrofia cerebral causada por la esclerosis múltiple, además de disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Es el único interferón beta-1a aprobado en pacientes desde el primer episodio clínico y que cuenten con un estudio de resonancia magnética que apoye el diagnóstico de la enfermedad. Se ha utilizado en pacientes con la variante crónica progresiva aunque no se ha establecido en esos casos la seguridad y eficacia.

Contraindicaciones: Interferón beta-1a está contraindicado en pacientes con una historia de hipersensibilidad a interferón beta-1a natural o recombinante, albúmina humana o cualquier otro componente de la formula farmacéutica. Así mismo está contraindicado en personas con depresión grave y/o manifiesta ideación suicida, con epilepsia grave refractaria y en menores de 18 años. El medicamento sólo debe ser utilizado bajo la estricta supervisión de un médico.

Precauciones y advertencias: Los interferones deben emplearse con precaución o evitarse por completo en pacientes con depresión o trastornos psiquiátricos, epilepsia u otras enfermedades del SNC, insuficiencia hepática o renal, trastornos cardiacos, depresión de la medula ósea, insuficiencia tiroidea mal controlada, neumopatía, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunitarias, trastornos de la coagulación o antecedentes de estas afecciones. Deben realizarse recuentos sanguíneos en pacientes con riesgo elevado de depresión de medula ósea. Se recomienda valorar la función cardiaca antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes tratados con interferón que experimenten alteraciones visuales deben ser sometidos a un examen oftalmológico. Se recomienda realizar un examen ocular antes del inicio del tratamiento y exámenes oftálmicos de forma periódica a los pacientes con predisposición a la retinopatía, así como a los que padezcan diabetes mellitus o hipertensión. Hay que controlar la función hepática y renal durante el tratamiento con interferón. El interferón afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

**Embarazo:** El interferón beta a dosis elevadas es fetotóxico y abortivo en primates, por lo cual debe evitarse durante el embarazo.

**Lactancia:** Se desconoce si el interferón beta-1a se excreta en la leche materna. Debido a su potencial de reacciones adversas serias en niños lactantes, se debe discontinuar la lactancia o el interferón beta-1a

**Reacciones adversas:** Los interferones producen síntomas de tipo gripal; como fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, malestar, mialgias y artralgias. Estos síntomas tienden a ser dosis-dependientes y aparecen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, diarrea, anorexia con pérdida de peso, depresión de la médula ósea, alopecia, exantema, alteración del sentido del gusto y raras veces epistaxis, tos y faringitis. Puede haber signos de alteración de la función hepática y se han registrado casos de hepatitis. También se han producido insuficiencia renal y síndrome nefrótico. Son raras las descripciones de reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia y broncoespasmos. Los efectos cardiovasculares son hipotensión o hipertensión, arritmias, infarto de miocardio e ictus. Dosis elevadas pueden producir alteraciones electrolíticas, entre ellas disminución de la concentración de calcio. Se han descrito hiperglucemia e insuficiencia tiroidea, así como edema pulmonar y neumonía. También se han descrito alteraciones del EEG y síntomas neurológicos como ataxia, parestesias, somnolencia, mareo, confusión y rara vez convulsiones y coma. En ocasiones se observan casos graves de depresión, ansiedad, despersonalización o inestabilidad emocional. Pueden producirse alteraciones visuales y raramente retinopatía isquémica. Se han descrito irregularidades del ciclo menstrual. Es posible que la inyección subcutánea cause una reacción en el lugar de la inyección; la reacción se ha descrito con frecuencia con el interferón beta, que puede producir reacciones graves, como necrosis local. Efectos sobre el oído. Se ha descrito pérdida de la audición neurosensorial y acufenos en pacientes tratados con interferón beta, la cual remitió al suspender el tratamiento. Efectos sobre la piel. Se describieron lesiones cutáneas graves con necrosis en el lugar de inyección en un paciente que recibía interferón beta-1b recombinante. Efectos sobre el riñón. Se ha producido síndrome nefrótico después de la administración de interferón beta. Efectos sobre el hígado. Se ha descrito hepatotoxicidad, algunas veces grave y rara vez mortal, al administrar interferón beta-1a, a pacientes con esclerosis múltiple. Efectos sobre el sistema cardiovascular. Un paciente desarrolló un síndrome de Raynaud grave durante el tratamiento con interferón beta, los síntomas remitieron al suspender el tratamiento. Enfermedades autoinmunitarias. Se ha descrito un lupus eritematoso cutáneo en un paciente, tras la administración de interferón beta.

**Interacciones:**

Las interacciones del interferón no se han evaluado por completo, pero se sabe que inhiben el metabolismo oxidativo hepático llevado a cabo a través de las enzimas del citocromo P450, de modo que deben extremarse las precauciones durante la administración simultánea de los fármacos metabolizados por esta vía. También hay que tener cuidado con los fármacos capaces de intensificar los efectos del interferón, como los que tienen actividad mielodepresora. Se requiere el monitoreo apropiado de los pacientes, cuando el interferón beta-1a se administra conjuntamente con agentes inmunosupresores.

Vía de administración: Intramuscular.

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada de interferón beta-1a para el tratamiento de la esclerosis múltiple es de 30 µg (6 millones de U.I.) I.M. una vez cada semana. Se sugiere se utilice bajo guía y supervisión médica. El paciente puede autoinyectarse sólo si su médico determina que es una medida apropiada, previo entrenamiento sobre la técnica de inyección I.M. La presentación en jeringa prellenada se encuentra lista para utilizarse. Deberá evitar el inyectar constantemente en el mismo sitio. Inyección:

1. Use una torunda con alcohol para limpiar la piel en uno de los sitios recomendados para la inyección intramuscular. Quite la cubierta protectora de la aguja.
2. Con una mano estire la piel alrededor del sitio de inyección; con la otra mano sostenga la jeringa y cerciórese de que esté en posición horizontal hasta que esté lista para inyectar. Inserte la aguja con un movimiento rápido en un ángulo de 90° a través de la piel dentro del músculo. Se espera que sienta algo de resistencia.
3. Una vez insertada libere la piel que estaba estirando y gentilmente saque un poco el émbolo (aspire) para verificar si sale sangre. Si hay sangre en la jeringa ésta no debe ser utilizada. Tome un nuevo equipo y empiece nuevamente.
4. Si al aspirar no observa la presencia de sangre lentamente empuje el émbolo hasta que la jeringa esté vacía.
5. Sostenga una torunda de algodón con alcohol cerca de la aguja en el sitio de la inyección y jale la aguja directa hacia afuera. Use la torunda para presionar sobre el sitio en que se encontraba la aguja durante unos segundos o frote suavemente con un movimiento circular.

6. Si hubiese sangrado sobre el sitio de inyección limpie el área y si es necesario aplique un vendaje adhesivo.
7. Disponga de todos los desechos de manera apropiada.

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 información 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 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 recomienda que se allegue la información preclínica y clínica completa para este producto en específico.

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

### 3.1.3.8. BOTOX® BTX-A® 200U

Expediente : 20019432  
 Radicado : 2015018520 / 2015056391  
 Fecha : 2015/02/19 / 07/05/2015  
 Fecha C.R. : 06/07/2015 -  
 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
- Distonias
- 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

El interesado presenta alcance mediante radicado 2015066391 del 07/05/2015, en el sentido de allegar nuevamente la información pre-clínica y clínica reducida en 11 tomos.

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

**Indicaciones:**

**Tratamiento de 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**

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

**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 Disonía 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

**Norma Farmacológica:** 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión: B50200CDS17JUL2014, 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.

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

Expediente : 20013938  
 Radicado : 2015105581  
 Fecha : 24/08/2015  
 Interesado : Vitalis S.A.C.I.  
 Fabricante : Gland Pharma Limited

**Composición:**

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

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

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

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

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada  
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
  
- Insuficiencia renal  
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.  
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
  
- Pacientes de bajo peso  
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.
  
- Pacientes obesos  
Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.
  
- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea  
Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse

la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

– Válvulas protésicas cardíacas

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

– Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

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

– Pruebas de laboratorio

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

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

– Monitorización del recuento de plaquetas

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

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

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

#### Reacciones adversas:

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

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

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

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

### Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia.

#### Trastornos vasculares:

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

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

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

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

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

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

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

### Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

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

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

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

\* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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

Todas las indicaciones:

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

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

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

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

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

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercaliemia.

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

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

Experiencia post-comercialización:

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

- Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

- Trastornos vasculares

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

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático

– Anemia hemorrágica

– Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades

– Eosinofilia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

– Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica

– Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

### 1. En pacientes quirúrgicos:

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

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

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

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

### 2. En pacientes no quirúrgicos:

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

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

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

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

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis

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

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

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

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

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

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

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatal es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los

pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

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

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

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

Observaciones generales:

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal:

- **Insuficiencia renal grave:**  
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30m1/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:

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

Insuficiencia renal grave:

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

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:

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

Insuficiencia renal grave:

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

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

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:  
20 mg SC una vez al día

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

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

- Insuficiencia renal leve o moderada

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

#### Anestesia espinal/epidural

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

#### Forma de Administración:

##### Inyección subcutánea:

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

##### Técnica para la inyección subcutánea:

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

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un dobléz de piel formado entre el pulgar y el índice. El dobléz de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración (ver sección 6.6 Instrucciones de uso para la técnica de inyección subcutánea).

##### Inyección IV en bolo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Inyección línea arterial:

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

No debe ser administrado vía intramuscular.

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

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para demostrar la seguridad y eficacia del producto de la referencia, teniendo en cuenta que es una heparina de bajo peso molecular, se debe incluir la caracterización fisicoquímica completa del ingrediente activo, incluyendo, entre otros, propiedades

fisicoquímicas del producto test frente al producto de referencia, equivalencia entre bloques disacárido, mapeo de fragmentos y secuencia de las especies de oligosacáridos, caracterización de la heparina utilizada como materia prima y proceso completo de obtención (despolimerización), caracterización biológica y bioquímica y equivalencia en el perfil farmacodinámico in vivo, endotoxinas bacterianas. Adicionalmente, debe incluir la determinación de impurezas y riesgo de inmunogenicidad, generado por la interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4.

### 3.1.3.10. OPTIVATE

Expediente : 19959426  
Radicado : 2015046692/ 2015098427

Mediante radicado No. 2015098427 del 30/07/2015 vinculado al radicado 2015046692 el interesado allega el formulario de solicitud diligenciado con la información farmacológica, con el fin de continuar con el trámite de aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto Optivate.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que su trámite fue conceptuado mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.7.

### 3.1.3.11. 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:

$$\text{IU Requerida} = \frac{\text{Número del factor VIII} \times \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Factor requerido}}{\text{Incremento en la actividad VIII} \times 0.5}$$

(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   |
| Cirugías                                  |                                |   |
| 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 recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el interesado no dio respuesta satisfactoria en cuanto a la inquietud sobre la severidad de eventos hemorrágicos cuya incidencia fue significativamente mayor que el comparador. Por otra parte la información de pos comercialización es limitada lo cual no permite concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio del producto.

### 3.1.3.12. TERIPAX®

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

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:

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<sup>®</sup> 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<br><i>Frecuentes:</i> Anemia  |
| Trastornos del sistema inmunológico<br><i>Raras:</i> Anafilaxia   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición<br><i>Frecuente:</i> Hipercolesterolemia<br><i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia<br><i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L  |
| Trastornos siquiátricos<br><i>Frecuentes:</i> Depresión   |
| Trastornos del sistema nervioso<br><i>Frecuentes:</i> Mareo; Cefalea, Ciática, síncope.   |
| Trastornos del oído y del laberinto<br><i>Frecuentes:</i> Vértigo   |
| Trastornos cardiacos<br><i>Frecuentes:</i> Palpitaciones<br><i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia   |
| Trastornos vasculares<br><i>Frecuentes:</i> Disnea<br><i>Poco frecuentes:</i> Enfisema  |
| Trastornos gastrointestinales<br><i>Frecuentes:</i> Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico<br><i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo<br><i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo<br><i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades<br><i>Frecuentes:</i> Calambres musculares<br><i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*  |
| Trastornos renales y urinarios<br><i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis<br><i>Raras:</i> Fallo/Insuficiencia renal  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración<br><i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección<br><i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección<br><i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/ facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico) |

|   |
|---|
| Exploraciones complementarias<br><i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina |
| *Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.             |

#### 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 digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

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:

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 epífnis 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 y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL 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:**

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 ( $< 1/10.000$ ).**

|  |
|--|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b><br><i>Frecuentes:</i> Anemia  |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b><br><i>Raras:</i> Anafilaxia   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b><br><i>Frecuente:</i> Hipercolesterolemia<br><i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia<br><i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L  |
| <b>Trastornos siquiátricos</b><br><i>Frecuentes:</i> Depresión   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b><br><i>Frecuentes:</i> Mareo; Cefalea, Ciática, síncope.   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b><br><i>Frecuentes:</i> Vértigo   |
| <b>Trastornos cardiacos</b><br><i>Frecuentes:</i> Palpitaciones<br><i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia   |
| <b>Trastornos vasculares</b><br><i>Frecuentes:</i> Disnea<br><i>Poco frecuentes:</i> Enfisema  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b><br><i>Frecuentes:</i> Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico<br><i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b><br><i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b><br><i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades<br><i>Frecuentes:</i> Calambres musculares<br><i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b><br><i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis<br><i>Raras:</i> Fallo/Insuficiencia renal  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b><br><i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección |

|  |
|--|
| <p><b>Poco frecuentes:</b> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección</p> <p><b>Raras:</b> 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><b>Poco frecuentes:</b> 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 digital. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

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:

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

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 epítesis abierta.

##### Ancianos:

No es necesario un ajuste en la dosis.

#### Vía de Administración: Subcutánea

#### Condición de Venta: Venta con fórmula médica - Uso Institucional

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 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.**

### 3.1.3.13. HEPAFERON®

Expediente : 20084026  
 Radicado : 2014137239/2015049342  
 Fecha : 2015/04/22  
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A  
 Fabricante : Virchow Biotech Pvt. LTD

Composición: Cada vial por 0.5 mL contiene 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg de PEGInterferon alfa-2b

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Presentaciones comerciales:

Peg-Interferon alfa 2b 50 µg/ 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 80 µg / 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 100 µg / 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 120 µg / 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 150 µg / 0.5 mL (vial)

Indicaciones:

Hepaferon se encuentra indicado en el tratamiento de la hepatitis C crónica y de la hepatitis B crónica.

Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis C crónica es la administración de la combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina. Esta combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente, en los que ha fallado el tratamiento y en los no respondedores que tienen transaminasas normales o elevadas, sin descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A) y quienes tienen niveles positivos para RNA viral. Esta combinación también está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VIH

clínicamente estable. Los pacientes deben ser de 18 años de edad o mayores, con enfermedad hepática compensada.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes.

- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune. Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres, cuya pareja mujer este embarazada, no deben ser tratados con la terapia combinada de Peginterferón alfa-2b y ribavirina.

#### Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser monitoreados con el fin de detectar las siguientes condiciones graves, algunas de las cuales pueden amenazar la vida. Los pacientes con estados persistentemente severos o de empeoramiento de los síntomas, deben suspender el tratamiento.

**Eventos Neurosiquiátricos:** Eventos fatales o que amenacen la vida; incluyendo suicidio; ideación homicida o suicida; depresión, recaída a la adicción con drogas; sobredosis y conductas agresivas; han ocurrido en pacientes con y sin previo diagnóstico de desórdenes psiquiátricos, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Pacientes quienes han exhibido o pre-existido condiciones psiquiátricas graves o antecedentes de desórdenes psiquiátricos graves, no deberán ser tratados con Hepaferón

**Toxicidad de medula ósea:** El Peginterferón alfa-2b suprime la función de la medula ósea, algunas veces resultando en severas citopenias. El Peginterferón alfa-2b debe ser discontinuado en los pacientes quienes desarrollen un decrecimiento severo en el conteo de neutrófilos y plaquetas.

La ribavirina puede potenciar la neutropenia inducida por interferón alfa-2b. Muy raramente el interferón alfa puede ser asociado con anemia aplásica.

**Desordenes endocrinos:** El interferón alfa-2b pegilado causa o agrava el hipotiroidismo o el hipertiroidismo. Se ha observado hiperglicemia en pacientes tratados con Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con estas condiciones que no pueden ser tratados efectivamente con medicamentos no deben ser tratados con la terapia de interferón alfa- 2b.

Los pacientes quienes desarrollen estas condiciones durante el tratamiento y no pueden ser controladas con medicamentos no se debe continuar con la terapia de Peginterferón alfa-2b.

**Eventos Cardiovasculares:** Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales, que reciben terapia con Peginterferón alfa-2b, requieren seguimiento continuo de estas condiciones. Es recomendado que los pacientes quienes tienen pre-existencia de anormalidades cardíacas, se les realice un electrocardiograma antes y durante el tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional, pero pueden requerir que la terapia con Peginterferón alfa-2b sea discontinuada.

Los pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos significativos o inestables no deben ser tratados con terapia de combinación de Peginterferón alfa-2b / ribavirina.

**Cambios pulmonares:** como disnea; infiltrados pulmonares, bronquiolitis obliterante, neumonía intersticial y sarcoidosis, pueden ser inducidas o aumentadas; dando como resultado en una falla respiratoria y/o la muerte del paciente.

La terapia combinada de Peginterferón alfa-2b debe ser suspendida en pacientes que desarrollen infiltrados pulmonares o un deterioro en la función pulmonar. Los pacientes que reanuden el tratamiento deben ser monitoreados.

**Hipersensibilidad aguda:** La hipersensibilidad aguda es rara. Si esto ocurre durante el tratamiento con Hepaferon, este debe suspenderse e inmediatamente, iniciar manejo médico.

**Función hepática:** En pacientes con signos de descompensación hepática, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b debe ser suspendido.

**Función renal:** En pacientes con disfunción renal (incluida falla renal crónica) o aclaramiento de creatinina <50 mL/min; no debe usarse el Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados estrechamente y la dosis de Peginterferón alfa-2b debe ajustarse.

Si la creatinina aumenta a >2 mg/dL, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b se debe suspender.

**Cambios oculares:** En raras instancias, después del tratamiento con Interferón alfa, se reportaron desordenes oftálmicos: Hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de la arteria o vena retinianas.

**Cambios en tiroides:** Anormalidades como hipotiroidismo o hipertiroidismo se han desarrollado en pacientes con hepatitis B crónica que son tratados con Peginterferón alfa-2b.

**Otras:** • Reportes sugieren que el interferón alfa-2b exagera enfermedades preexistentes como psoriasis y sarcoidosis. Por lo tanto el uso de HEPAFERON® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis está recomendado solo si el beneficio justifica el riesgo potencial.

- El tratamiento con interferones alfa puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Como resultado, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.
- Tanto el Telaprevir como el Peginterferon Alfa y la Ribavirina deben ser interrumpidos inmediatamente en pacientes que presenten rash con síntomas sistémicos (irritación o inflamación de los ojos, fiebre, náuseas, diarrea, ulceraciones en la boca, edema facial o hepatomegalia) o rash severo progresivo, y que se debe brindar asistencia médica inmediata cuando se presentan estas reacciones.

Considerar la interrupción de otros medicamentos que esté tomando el paciente que estén asociados con reacciones graves en la piel.

Los profesionales de la salud deben instruir a sus pacientes sobre las diferentes manifestaciones de reacciones dermatológicas severas que se pueden presentar

- La incidencia de anemia es mayor y su tiempo de aparición es más rápido cuando se utiliza el medicamento con principio Telaprevir con Peginterferon Alfa y Ribavirina, frente al tratamiento con solamente estos dos fármacos.
- Pruebas de laboratorio: las pruebas estándar de laboratorio, bioquímicas de sangre y de función de la tiroides están recomendadas en todos los pacientes antes y a la 2ª y 4ª semana de tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Los valores que pueden ser considerados como referencia son:

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| Plaquetas             | $\geq 100 \times 10^9/L$ |
| Conteo de neutrófilos | $\geq 1.5 \times 10^9/L$ |
| TSH                   | 0.35 – 0.55 U/L          |

Uso en niños: El Peginterferón alfa-2b no está recomendado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años. No hay experiencia en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada: En general los pacientes jóvenes tienden a responder mejor al tratamiento de interferón que los pacientes de edad avanzada. El tratamiento con interferón incluido el interferón pegilado está asociado con efectos adversos que pueden ser más severos en ancianos. Por lo tanto se debe tener precaución con esta población. Ribavirina no puede ser usada en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<50$  ml/min.

Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría C: Monoterapia con Peginterferón:

- El interferon alfa-2b ha demostrado que tiene efectos abortivos en *Macaca mulatta* (Monos Rhesus) en 90 y 180 veces la dosis subcutánea recomendada de 3 millones de unidades internacionales (UI)/m<sup>2</sup> tres veces por semana (TIW). La absorción fue observada en todos los grupos de análisis (Dosis de 7.5, 1.5 y 30 MIU/kg, todos los días); y fue estadísticamente significativo versus el grupo control de dosis medias y altas (correspondiente a 90 y 180 veces de la dosis máxima recomendada para adultos).
- Hepaferon debe ser usado en mujeres embarazadas únicamente si el riesgo potencial es menor frente al beneficio del paciente.
- Hepaferon está indicado en mujeres en edad fértil únicamente cuando se esté usando un método anticonceptivo durante el tratamiento.

Lactancia:

No se sabe si Peginterferón alfa-2b es eliminado por la leche materna; sin embargo; estudios en ratones se ha demostrado que Peginterferón alfa-2b es excretado en la leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes a causa del medicamento, una decisión se debe tomar si es necesario interrumpir la lactancia o suspender la terapia con Peginterferón alfa-2b; teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Embarazo categoría X: Uso combinado con ribavirina:

Efectos significativos de teratogenicidad han sido demostrados en todas las especies de animales expuestos a ribavirina. Ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en hombres donde su pareja se encuentre embarazada.

Reacciones adversas:

Los estudios publicados usando altas dosis de Peginterferón alfa-2b recombinante en pacientes tratados con hepatitis B crónica, muestran incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia, anorexia, náusea, vomito; diarrea; escalofríos, síntomas similares de gripe, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareos. La severidad de los efectos secundarios incrementa con las dosis altas. Sin embargo, los efectos indeseables fueron usualmente manejados con un ajuste de dosis.

Incidencia de efectos secundarios:

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Alopecia        | 35.3% |
| Anorexia        | 46.1% |
| Artralgia       | 53.8% |
| Ansiedad        | 1.5%  |
| Fatiga          | 67.6% |
| Síndrome gripal | 56.9% |
| Dolor de cabeza | 49.2% |
| Mialgia         | 13.8% |

Dosificación y Grupo Etario:

Para Hepatitis C:

Monoterapia con Hepaferon:

La dosis recomendada de Hepaferon es 1.0 mcg/kg por semana vía subcutánea por un año.

La dosis debe ser administrada el mismo día de la semana.

Terapia combinada de Hepaferon/Ribavirina:

Genotipo 1 y 4:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina (800mg/día para  $\leq 65\text{Kg}$ ; 1000mg/día para  $> 65\text{-}85\text{kg}$ ; 1200mg/día para  $>85\text{-}105\text{ Kg}$ ; 1400 mg/día para  $>105\text{kg}$ ) por 48 semanas.

Genotipo 2 y 3:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina 800mg/día por 24 semanas.

Ribavirina no puede ser administrada en pacientes con una depuración de creatinina  $< 50\text{ ml/min}$ .

Para Hepatitis B:

La recomendación de la dosis de Hepaferon es 1.0 -1.5 mcg/kg/semana durante al menos 24 semanas y hasta 52 semanas.

Los pacientes genotipo C y D son de difícil tratamiento y pueden ser beneficiados de una dosis más alta y de una mayor duración en el tratamiento.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003664 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.4., 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 y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial por 0.5 mL contiene 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg de PEGInterferon alfa-2b

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

**Presentaciones comerciales:**

- Peg-Interferon alfa 2b 50 µg/ 0.5 mL (vial)**
- Peg-Interferon alfa 2b 80 µg / 0.5 mL (vial)**
- Peg-Interferon alfa 2b 100 µg / 0.5 mL (vial)**
- Peg-Interferon alfa 2b 120 µg / 0.5 mL (vial)**
- Peg-Interferon alfa 2b 150 µg / 0.5 mL (vial)**

**Indicaciones:**

Hepaferon se encuentra indicado en el tratamiento de la hepatitis C crónica y de la hepatitis B crónica.

Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis C crónica es la administración de la combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina. Esta combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente, en los que ha fallado el tratamiento y en los no respondedores que tienen transaminasas normales o elevadas, sin descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A) y quienes tienen niveles positivos para RNA viral. Esta combinación también está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VIH clínicamente estable. Los pacientes deben ser de 18 años de edad o mayores, con enfermedad hepática compensada.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes.

- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune. Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres, cuya pareja mujer este embarazada, no deben ser tratados con la terapia combinada de Peginterferón alfa-2b y ribavirina.

#### Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser monitoreados con el fin de detectar las siguientes condiciones graves, algunas de las cuales pueden amenazar la vida. Los pacientes con estados persistentemente severos o de empeoramiento de los síntomas, deben suspender el tratamiento.

**Eventos Neurosiquiátricos:** Eventos fatales o que amenacen la vida; incluyendo suicidio; ideación homicida o suicida; depresión, recaída a la adicción con drogas; sobredosis y conductas agresivas; han ocurrido en pacientes con y sin previo diagnóstico de desórdenes psiquiátricos, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Pacientes quienes han exhibido o pre-existido condiciones psiquiátricas graves o antecedentes de desórdenes psiquiátricos graves, no deberán ser tratados con Hepaferón

**Toxicidad de medula ósea:** El Peginterferón alfa-2b suprime la función de la medula ósea, algunas veces resultando en severas citopenias. El Peginterferón alfa-2b debe ser discontinuado en los pacientes quienes desarrollen un decrecimiento severo en el conteo de neutrófilos y plaquetas.

La ribavirina puede potenciar la neutropenia inducida por interferón alfa-2b. Muy raramente el interferón alfa puede ser asociado con anemia aplásica.

**Desordenes endocrinos:** El interferón alfa-2b pegilado causa o agrava el hipotiroidismo o el hipertiroidismo. Se ha observado hiperglicemia en pacientes tratados con Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con estas condiciones que no pueden ser tratados efectivamente con medicamentos no deben ser tratados con la terapia de interferón alfa-2b.

Los pacientes quienes desarrollen estas condiciones durante el tratamiento y no pueden ser controladas con medicamentos no se debe continuar con la terapia de Peginterferón alfa-2b.

**Eventos Cardiovasculares:** Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales, que reciben terapia con Peginterferón alfa-2b, requieren seguimiento continuo de estas condiciones. Es recomendado que los pacientes quienes tienen pre-existencia de anormalidades cardíacas, se les realice un electrocardiograma antes y durante el tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional, pero pueden requerir que la terapia con Peginterferón alfa-2b sea discontinuada.

Los pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos significativos o inestables no deben ser tratados con terapia de combinación de Peginterferón alfa-2b / ribavirina.

**Cambios pulmonares:** como disnea; infiltrados pulmonares, bronquiolitis obliterante, neumonía intersticial y sarcoidosis, pueden ser inducidas o aumentadas; dando como resultado en una falla respiratoria y/o la muerte del paciente.

La terapia combinada de Peginterferón alfa-2b debe ser suspendida en pacientes que desarrollen infiltrados pulmonares o un deterioro en la función pulmonar. Los pacientes que reanuden el tratamiento deben ser monitoreados.

**Hipersensibilidad aguda:** La hipersensibilidad aguda es rara. Si esto ocurre durante el tratamiento con Hepaferon, este debe suspenderse e inmediatamente, iniciar manejo médico.

**Función hepática:** En pacientes con signos de descompensación hepática, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b debe ser suspendido.

**Función renal:** En pacientes con disfunción renal (incluida falla renal crónica) o aclaramiento de creatinina  $<50$  mL/min; no debe usarse el Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados estrechamente y la dosis de Peginterferón alfa-2b debe ajustarse.

Si la creatinina aumenta a  $>2$  mg/dL, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b se debe suspender.

**Cambios oculares:** En raras instancias, después del tratamiento con Interferón alfa, se reportaron desordenes oftálmicos: Hemorragias retinianas, manchas algodónosas y obstrucción de la arteria o vena retinianas.

**Cambios en tiroides:** Anormalidades como hipotiroidismo o hipertiroidismo se han desarrollado en pacientes con hepatitis B crónica que son tratados con Peginterferón alfa-2b.

**Otras:** • Reportes sugieren que el interferón alfa-2b exacerba enfermedades preexistentes como psoriasis y sarcoidosis. Por lo tanto el uso de HEPAFERON® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis está recomendado solo si el beneficio justifica el riesgo potencial.

- El tratamiento con interferones alfa puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Como resultado, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

- Tanto el Telaprevir como el Peginterferon Alfa y la Ribavirina deben ser interrumpidos inmediatamente en pacientes que presenten rash con síntomas sistémicos (irritación o inflamación de los ojos, fiebre, náuseas, diarrea, ulceraciones en la boca, edema facial o hepatomegalia) o rash severo progresivo, y que se debe brindar asistencia médica inmediata cuando se presentan estas reacciones.

Considerar la interrupción de otros medicamentos que esté tomando el paciente que estén asociados con reacciones graves en la piel.

Los profesionales de la salud deben instruir a sus pacientes sobre las diferentes manifestaciones de reacciones dermatológicas severas que se pueden presentar

- La incidencia de anemia es mayor y su tiempo de aparición es más rápido cuando se utiliza el medicamento con principio Telaprevir con Peginterferon Alfa y Ribavirina, frente al tratamiento con solamente estos dos fármacos.
- Pruebas de laboratorio: las pruebas estándar de laboratorio, bioquímicas de sangre y de función de la tiroides están recomendadas en todos los pacientes antes y a la 2ª y 4ª semana de tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Los valores que pueden ser considerados como referencia son:

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| Plaquetas             | $\geq 100 \times 10^9/L$ |
| Conteo de neutrófilos | $\geq 1.5 \times 10^9/L$ |
| TSH                   | 0.35 – 0.55 U/L          |

Uso en niños: El Peginterferón alfa-2b no está recomendado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años. No hay experiencia en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada: En general los pacientes jóvenes tienden a responder mejor al tratamiento de interferón que los pacientes de edad avanzada. El tratamiento con interferón incluido el interferón pegilado está asociado con efectos adversos que pueden ser más severos en ancianos.

Por lo tanto se debe tener precaución con esta población.

Ribavirina no puede ser usada en pacientes con un aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría C: Monoterapia con Peginterferón:

- El interferon alfa-2b ha demostrado que tiene efectos abortivos en *Macaca mulatta* (Monos Rhesus) en 90 y 180 veces la dosis subcutánea recomendada de 3 millones de unidades internacionales (UI)/m<sup>2</sup> tres veces por semana (TIW). La absorción fue observada en todos los grupos de análisis (Dosis de 7.5, 1.5 y 30

MIU/kg, todos los días); y fue estadísticamente significativo versus el grupo control de dosis medias y altas (correspondiente a 90 y 180 veces de la dosis máxima recomendada para adultos).

- Hepaferon debe ser usado en mujeres embarazadas únicamente si el riesgo potencial es menor frente al beneficio del paciente.
- Hepaferon está indicado en mujeres en edad fértil únicamente cuando se esté usando un método anticonceptivo durante el tratamiento.

#### Lactancia:

No se sabe si Peginterferón alfa-2b es eliminado por la leche materna; sin embargo; estudios en ratones se ha demostrado que Peginterferón alfa-2b es excretado en la leche.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes a causa del medicamento, una decisión se debe tomar si es necesario interrumpir la lactancia o suspender la terapia con Peginterferón alfa-2b; teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

#### Embarazo categoría X: Uso combinado con ribavirina:

Efectos significativos de teratogenicidad han sido demostrados en todas las especies de animales expuestos a ribavirina. Ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en hombres donde su pareja se encuentre embarazada.

#### Reacciones adversas:

Los estudios publicados usando altas dosis de Peginterferón alfa-2b recombinante en pacientes tratados con hepatitis B crónica, muestran incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia, anorexia, náusea, vomito; diarrea; escalofríos, síntomas similares de gripe, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareos. La severidad de los efectos secundarios incrementa con las dosis altas. Sin embargo, los efectos indeseables fueron usualmente manejados con un ajuste de dosis.

#### Incidencia de efectos secundarios:

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Alopecia        | 35.3% |
| Anorexia        | 46.1% |
| Artralgia       | 53.8% |
| Ansiedad        | 1.5%  |
| Fatiga          | 67.6% |
| Síndrome gripal | 56.9% |
| Dolor de cabeza | 49.2% |
| Mialgia         | 13.8% |

#### Dosificación y Grupo Etario:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

### Para Hepatitis C:

#### Monoterapia con Hepaferon:

La dosis recomendada de Hepaferon es 1.0 mcg/kg por semana vía subcutánea por un año.

La dosis debe ser administrada el mismo día de la semana.

#### Terapia combinada de Hepaferon/Ribavirina:

##### Genotipo 1 y 4:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina (800mg/día para  $\leq 65\text{Kg}$ ; 1000mg/día para  $> 65\text{-}85\text{kg}$ ; 1200mg/día para  $>85\text{-}105\text{ Kg}$ ; 1400 mg/día para  $>105\text{kg}$ ) por 48 semanas.

##### Genotipo 2 y 3:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina 800mg/día por 24 semanas.

Ribavirina no puede ser administrada en pacientes con una depuración de creatinina  $< 50\text{ ml/min}$ .

### Para Hepatitis B:

La recomendación de la dosis de Hepaferon es 1.0 -1.5 mcg/kg/semana durante al menos 24 semanas y hasta 52 semanas.

Los pacientes genotipo C y D son de difícil tratamiento y pueden ser beneficiados de una dosis más alta y de una mayor duración en el tratamiento.

#### Vía de Administración: Subcutánea

#### Condición de Venta: Con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 1 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.

### 3.1.3.14. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 U.I.

Expediente : 19940369  
 Radicado : 2015082385  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: inmunoglobulina humana antitetánica (proteínas humanas, proporción inmunoglobulina humana > o = 95% IG) 250 IU jeringa precargada

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca. Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF información 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las

normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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.

### 3.1.3.15. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 0.5g/ 10mL

Expediente : 20071523  
 Radicado : 2015082390  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Inmunoglobulina humana 0.50000 g 10 mL

Forma farmacéutica: solución concentrada para infusión

Indicaciones: - Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria;  
 -Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria; ---sida congénito;  
 -Hipogammaglobulinemia (<4 g/ l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas:  
 -Inmunomodulación:  
 -Trombocitopenia inmune primaria  
 -Síndrome de Guillain Barré  
 -Enfermedad de Kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 5% dif:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 5% dif.

- Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo iga en sangre o ha desarrollado anticuerpos a iga.
- Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.
- En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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.

### 3.1.3.16. ALBUMINA HUMANA GRIFOLS 20%

Expediente : 1980854  
 Radicado : 2015082399  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols S.A

Composición: Cada mL solución inyectable contiene Albumina humana 0.2g

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: Prevención o tratamiento del síndrome hipovolémico.

Contraindicaciones: Hhipersensibilidad al medicamento o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a la albúmina. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión. Enfermedad cardíaca, infección pulmonar severa, anemia crónicas y pacientes deshidratados.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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.

### 3.1.3.17. FLEBOGAMMA 10% DIF 10G/100ML SOLUCION PARA PERFUSION

Expediente : 20060125  
 Radicado : 2015082356  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A

Composición: Inmunoglobulina humana normal 10.00000 g vial de 100 ml

Forma farmacéutica: solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipo-gamma -globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Inmunomodulación trombocitopenia inmune primaria. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 10% DIF: si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 10% DIF. Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.

En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biologicals Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols.

Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR.

Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 10g / 200 mL

Expediente : 20071511  
 Radicado : 2015082351  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A

Composición: Inmunoglobulina humana normal 10g vial con 200 mL de solución para perfusión

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: No use flebogamma 5% DIF: si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 5% DIF. Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo iga en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA. Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa. En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5g / 50mL

Expediente : 20071519  
 Radicado : 2015082379  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A

Composición: Inmunoglobulina humana normal 2.50000 g vial

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria. Síndrome de Guillain barré. Enfermedad de Kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 5% DIF: si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 5% DIF. Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA. Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.

En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento. Precauciones y advertencias: precauciones especiales: sorbitol: cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a restablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos. No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre. Es altamente recomendable que cada vez que se administre flebogamma 5% DIF a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biologicals Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols.

Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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. FLEBOGAMMA® 10% DIF SOLUCION PARA PERFUSIÓN 5g / 50 mL

Expediente : 20069838  
 Radicado : 2015082409  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A.

Composición: cada vial con 50 mL de solución para perfusión contiene 5g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: No use flebogamma 10% DIF: si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 10% DIF. Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa. En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo

tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA.

Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican.

**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. FLEBOGAMMA® 5 % DIF 100 mg / mL SOLUCION PARA PERFUSION

Expediente : 20060118  
 Radicado : 2015082361  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A

Composición: Cada 100mL contiene 5g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 10% DIF:

Si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 10% DIF. Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA si usted tiene intolerancia a la

fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa. En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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.

### 3.1.3.22. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 20g/400mL

Expediente : 20071520  
Radicado : 2015082404  
Fecha : 2015/06/30

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Interesado : Instituto Grifols, S.A

Composición: Inmunoglobulina humana normal 20.00000 g vial con 400 mL de solución para perfusión

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria, síndrome de guillain barré, enfermedad de kawasaki

Contraindicaciones: No use flebogamma 5% DIF: si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 5% DIF.

Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA. Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa. En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de

Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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.

### 3.1.3.23. FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 20g/200mL

Expediente : 20069839  
 Radicado : 2015082393  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A

Composición: Cada vial por 200mL contiene Inmunoglobulina humana normal 20g.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria, tratamiento de reposición en sida congénito hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria síndrome de Guillain Barré y enfermedad de Kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 10% DIF: - si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 10% DIF.

-Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA.

-Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.

En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR.

Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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. FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO

Expediente : 201885  
Radicado : 2015074456

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)



Fecha : 2015/06/12  
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII anti hemofílico 250UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Defectos de coagulación de hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa, enfermedad de Willbrand's.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, úsese bajo estricta vigilancia médica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre incremento del volumen inicial del plasma humano utilizado como material de partida del fraccionamiento de 3400 +/- 300 litros a 6800 +/- 600 litros; aumentando de este modo la capacidad fraccionamiento del Instituto Grifols S.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.

### 3.1.3.25. FANHDI 1000 U.I.

Expediente : 20022505  
Radicado : 2015082415  
Fecha : 2015/06/30  
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial contiene Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable Factor VIII 1000 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, úsese bajo estricta vigilancia médica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado, testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican.

**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. FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO

Expediente : 201885  
Radicado : 2015082418  
Fecha : 2015/06/30

Interesado : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Factor VIII anti hemofílico 250 IU VIAL

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Defectos de coagulación de hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa, enfermedad de Willbrand's.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, usese bajo estricta vigilancia médica

El Grupo de Registro Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluido en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican.

**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. FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO

Expediente : 201884  
 Radicado : 2015082421  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII Anti hemofílico (Proteínas totales  $\leq$  90 mg) 500 IU

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Defectos de coagulación clásica (hemofilia a) con hemorragia severa. Enfermedad de Willbrand's

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

El Grupo de Registro Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR.

Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican.

**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. FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO

Expediente : 201884  
 Radicado : 2015074291  
 Fecha : 2015/06/11  
 Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII anti hemofílico 500 UI  
 Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Defectos de coagulación clásica (hemofilia a) con hemorragia severa.  
 Enfermedad de Willbrand's

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora modificación del Registro sanitario, en el sentido de incrementar opcionalmente el volumen inicial de plasma humano utilizado como material de partida en el proceso de fraccionamiento de  $3400 \pm 300$  Litros a  $6800 \pm 600$  Litros.

**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. FANHDI® 1500 U.I.

Expediente : 20022502  
 Radicado : 2015074299  
 Fecha : 2015/06/11  
 Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de coagulación 1500 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor viii debido a la hemofilia a.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, úsese bajo estricta vigilancia médica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia:

Incremento del volumen inicial del plasma humano utilizado como material de partida en el proceso de fraccionamiento de 3400 +/- 300 litros a 6800 +/-600 litros; aumentando de este modo la capacidad de fraccionamiento del Instituto Grifols S.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.

### 3.1.3.30. FANHDI® 1500 U.I.

Expediente : 20022502

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1



Radicado : 2015082373  
 Fecha : 2015/06/30  
 Interesado : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Cada vial contiene 1500 IU de Factor VIII de coagulación.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, úsease bajo estricta vigilancia médica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de las siguientes modificaciones, solicitadas por el interesado:

Actualizar la información del plasma que está incluida en el expediente. Uno de los mayores cambios introducidos en este nuevo plasma, denominado Grifols PMF information 2014, es la ampliación de la lista de los centros de recogida de plasma como resultado de la fusión de los Archivos Maestros de Plasma de Grifols Therapeutics Inc. (GTI) y Grifols Biológicos Inc. (GBI) con el de instituto Grifols S.A. (IG).

Según el interesado, esta ampliación permite una mayor flexibilidad/versatilidad en la fabricación y garantiza que el plasma de todos los centros de donación listados pueda ser fraccionado en cualquiera de las tres plantas de fraccionamiento de Grifols. Por lo tanto todo el plasma que se recibe en cualquiera de estas tres plantas fraccionadoras es recogido, procesado testado, envasado, almacenado y enviado de conformidad con las normas aplicables US CFR. Todos los centros de recogida de plasma son inspeccionados y autorizados por la US FDA. Además, están sujetos a auditorias regulares por parte de Grifols Corporate para garantizar el total cumplimiento de las normas US CFR. Estos centros tienen también la certificación PPTA-IQPP.

Otro cambio significativo, es la reducción del periodo de espera de existencias de las unidades de plasma desde “Al menos 90 días” a “al menos 60 días”, con forme a recomendaciones internacionales las cuales no especifican

**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. XYNTHA® 2000 UI

Expediente : 20046519  
 Radicado : 2015067334  
 Fecha : 2015/05/28  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) 2000 IU vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo a (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas de hámster. Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia:

1. Inclusión de Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) con domicilio en Strandbergsgatan 49, Sroholm, 11276, Sweden, como fabricante del working cell bank

**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.

### 3.1.3.32. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEINA)

Expediente : 20011362  
 Radicado : 2015089469  
 Fecha : 2015/07/13  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 0,5mL contiene 2.2µg de sacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, y 4.4 µg de los serotipos 6B y 32µg de proteína transportadora CRM 197.

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

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 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 aquéllas 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 corticoesteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes cambios:

1. Aprobación de Pfizer Ireland Pharmaceuticals con domicilio en Grange Castle, Irlanda como nuevo fabricante alterno para los serotipos 4, 9V, 14, 19A y 23F, en los procesos de activación y conjugación (obtención del Bulk de monoserotipo activado), esta modificación incluye el aumento de tamaño de lote de serotipo para activación con el nuevo fabricante (Grange Castle) de 140g a 280g.
2. Aprobación de cambios y/o actualizaciones menores en la siguiente información técnica del fabricante Pfizer Ireland Pharmaceuticals, GrangeCastle, Irlanda:
  - 2.1. Validación del proceso y/o evaluación, activación y conjugación para los Serotipos 1, 3, 5, 6A, 6B, 7F, 18C y 19F.
  - 2.2. Actualizaciones menores en las secciones de instalaciones, equipos y equipo crítico.
3. Aprobación de la actualización de la información técnica del serotipo 9V para el fabricante Sanford.
4. Aprobación de tamaño de lote adicional del producto terminado de 300 Kg, para el fabricante Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle, Irlanda.

**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.

### 3.1.3.33. IMOVAX® POLIO

Expediente : 29158  
Radicado : 2015071275

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Fecha : 2015/08/14  
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: cada 0.5 ml de solución contiene: concentrado trivalente de vacuna polio tipo 1 40 du, tipo 2 8 du, tipo 3 32 du.

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la poliomielitis.

Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas o evolutivas en curso.

El Grupo Técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la modificación requerida por el interesado mediante escrito No. 2015071275 de 04/06/2015:

1. Adición de un nuevo lugar de manufactura dentro del fabricante Val de Reuil para las actividades de mezcla, llenado y control de calidad.
2. Modificación del proceso de llenado, agregado de la etapa de filtración esterilizante.

**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.

### 3.1.3.34. VAMMRIX

Expediente : 19990911  
 Radicado : 2015083968  
 Fecha : 2015/07/02  
 Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición: Virus de sarampión vivo atenuado (cepa Schwartz) no menos de 10<sup>3</sup>. CCID50 3 - virus de papera vivo atenuado (CEPA RIT 4385) derivada de jeryl lynn no menos de 10<sup>4.4</sup> CCID50 3 - virus de rubeola vivo atenuado (CEPA WISTAR RA 27/3) no menos de 10<sup>3.0</sup>. CCID50 3 - virus de varicela atenuado (cepa Oka) no menos de 10<sup>3.0</sup>. CCID50 3 –

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones: En las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación. Vammrix tetra TM está contraindicada en las personas que tienen signos demostrados de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela. Está contraindicado administrar Vammrix tetra TM a las embarazadas. Además, el embarazo deberá evitarse durante tres meses después de la vacunación. Vammrix tetra TM no deberá administrarse a pacientes con disfunción inmunitaria. Se incluye en este caso los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las especificaciones de los tapones de los viales 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.

### 3.1.3.35. ALBUMINA HUMANA GRIFOLS 20%

Expediente : 1980854  
 Radicado : 2015074289  
 Fecha : 2015/06/11  
 Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Albumina humana.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención o tratamiento del síndrome hipovolémico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a la albúmina. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión. Enfermedad cardíaca, infección pulmonar severa, anemia crónica y paciente deshidratada.

El Grupo Técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la modificación requerida por el interesado mediante escrito No. 2015074289 de 11/06/2015.

Incremento del volumen del plasma humano utilizado como material de partida en el proceso de fraccionamiento de 3400+/-300 litros a 6800+/- 600litros; aumentando de este modo la capacidad de fraccionamiento de Instituto Grifols, S.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.

### 3.1.3.36. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEINA)

Expediente : 20011362  
 Radicado : 2015068092  
 Fecha : 2015/05/29  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Polisacárido serotipo 1 - polisacárido serotipo 3 - polisacárido serotipo 4 - polisacárido serotipo 5 - polisacárido serotipo 6A - polisacárido serotipo 6B - polisacárido serotipo 7F - polisacárido serotipo 9V - polisacárido serotipo 14 - polisacárido serotipo 18C - polisacárido serotipo 19A - polisacárido serotipo 19F - polisacárido serotipo 23F - proteína transportadora CRM 197.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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 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 aquéllas 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 corticoesteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre 1. Aprobación de la actualización de las especificaciones de la proteína transportadora CRM 197, conforme a la Farmacopea Europea 2. Aprobación de eliminación de algunos de los fabricantes de los principios activos (polisacáridos neumocócicos y proteína transportadora CRM197 y cambio de razón social de algunos de los fabricantes de los principios activos de acuerdo a lo descrito en detalle en la documentación adjunta

**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.

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. BROMURO DE PINAVERIO 100 mg + SIMETICONA EQUIVALENTE A 300 mg DE SIMETICONA + ACEITE ESENCIAL DE MENTA PIPERITA 50 mg.

Expediente : 20089466  
 Radicado : 2015019627 / 2015101609  
 Fecha : 06/08/2015  
 Interesado : Galeno Química S.A.  
 Fabricante : Laboratorios la Santé S.A.  
 Composición:

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene simeticona equivalente a 300 mg de simeticona, aceite esencial de menta piperita 50 mg, cápsula dura con Bromuro de pinaverio 100 mg (en polvo)

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido conteniendo cápsula dura con polvo

Indicaciones: Antiespasmódico - Antiflatulento

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

Precauciones y advertencias: No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto no se recomienda el uso en pediatría.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de Biológicos de la comisión revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.4.3., en el sentido de:

- Allegar justificación de la dirección científica en cuanto a la adición de menta piperita en el producto solicitado.

- La forma farmacéutica capsula en capsula ha sido diseñada para garantizar la liberación inmediata de todos los principios activos. Al contacto con el medio de disolución, la capsula libera la simeticona y el aceite esencial de menta piperita, estos dos componentes actúan de manera tópica en el lumen del intestino. La capsula interna contiene bromuro de Pinaverio 100mg + excipientes. Esta capsula ha sido desarrollada para garantizar la liberación inmediata del bromuro de Pinaverio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene simeticona equivalente a 300 mg de simeticona, aceite esencial de menta piperita 50 mg, cápsula dura con Bromuro de pinaverio 100 mg (en polvo)

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura con contenido líquido conteniendo cápsula dura con polvo

**Indicaciones:** Antiespasmódico - Antiflatulento

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia.

**Precauciones y advertencias:** No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto no se recomienda el uso en pediatría.

**Reacciones adversas:** Distensión o malestar abdominal, náusea, diarrea o constipación, epigastralgia. Reacciones anafilácticas, angioedema, cefalea.

**Interacciones:** No han sido descritas interacciones con estos principios activos.

**Dosificación y grupo etario:** Adultos mayores de 18 años: Una cápsula dos veces al día; 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos

o de difícil control pueden requerir incremento de dosis hasta de una cápsula tres veces al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N30

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

### 3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. OXIFLOX

Expediente : 20094522  
 Radicado : 2015079310  
 Fecha : 23/06/2015  
 Interesado : Procaps S.A.  
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene:

Acetaminofén.....500mg  
 Fenilefrina Clorhidrato.....10 mg  
 Cafeína Anhidra.....30 mg  
 Cetirizina Diclorhidrato.....5mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda de gelatina

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Adminístrese con precaución en pacientes con asma, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. Embarazo o lactancia, consulte a su médico antes de tomar el producto.

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

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado no radico la información completa.**

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. MS CONTIN®

Expediente : 20087912  
 Radicado : 2014171845  
 Fecha : 22/07/2015  
 Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S  
 Fabricante : Bard Pharmaceuticals Limited

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 10 mg de sulfato de morfina  
 Cada tableta de liberación prolongada contiene 30 mg de sulfato de morfina  
 Cada tableta de liberación prolongada contiene 60 mg de sulfato de morfina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico Narcótico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. Depresión respiratoria, daño craneoencefálico, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, sensibilidad conocida a la morfina, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia. Niños menores de un año.

Precauciones y advertencias: Como con todos los narcóticos puede ser recomendable una reducción de dosis en los adultos mayores, en hipotiroidismo y en pacientes con daño significativo en la función renal o hepática. Úsese con precaución en pacientes con daño en la función respiratoria, asma bronquial severa, desórdenes convulsivos, alcoholismo agudo, delirium tremens, presión intracraneal elevada, hipotensión con hipovolemia, cor pulmonale severo, pacientes con historial de abuso de sustancias, pacientes dependientes de opioides, enfermedades del tracto biliar, pancreatitis, desórdenes inflamatorios del intestino, hipertrofia prostática e insuficiencia suprarrenal.

Si se sospecha de íleo paralítico o si ocurre durante el uso, se deberá suspender inmediatamente las tabletas de MS Contin®. La morfina puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de epilepsia.

El mayor riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los pacientes que van a someterse a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (por ejemplo, cirugía, bloqueo del plexo) no deben recibir las tabletas MS Contin® 24 horas previas a la intervención. Si un tratamiento adicional con MS Contin® es luego indicado, la dosificación deberá ser ajustada al nuevo requerimiento postoperatorio.

Las tabletas de MS Contin® deben ser usadas con precaución en postoperatorios y seguido de cirugía abdominal, debido a que la morfina debilita la motilidad intestinal y no deberá ser usado hasta que el médico se asegure de una función intestinal normal.

No es posible asegurar la bioequivalencia entre diferentes marcas de productos de morfina de liberación prolongada. Por lo tanto, se debe hacer énfasis que pacientes, una vez titulados en una dosis efectiva, no deberán ser cambiados de MS Contin®, a morfina de liberación retardada, sostenida o prolongada o a otras preparaciones de analgésicos opioides potentes sin una re-titulación y evaluación clínica.

Los pacientes pueden desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y requerir dosis más altas de manera progresiva para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto puede conllevar a la dependencia física y puede ocurrir un síndrome de abstinencia luego de la terminación abrupta de la terapia. Cuando un paciente no requiere más terapia con morfina, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia.

La hiperalgesia que no responda a un incremento adicional de la dosis de sulfato de morfina, puede ocurrir muy raramente, en particular en dosis altas. Puede ser requerida una reducción de la dosis de sulfato de morfina o el cambio de opioide.

La morfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides agonistas fuertes. La morfina puede ser buscada y abusada por personas con desórdenes de adicción manifestada o latente. Hay un potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluyendo la morfina. El producto deberá ser usado con precaución particular, en pacientes con un historial de abuso de alcohol y drogas.

Las tabletas de liberación prolongada se deben ingerir enteras, y no romperse, masticarse, disolverse o triturarse. La administración de tabletas rotas, masticadas o trituradas, puede conllevar a una liberación rápida y absorción de una dosis potencialmente fatal de morfina.

El abuso de formas farmacéuticas sólidas por administración parenteral puede esperarse que resulte en eventos adversos serios, los cuales pueden ser fatales.

El uso concomitante de alcohol y MS Contin® puede incrementar los efectos no deseables de las tabletas de MS Contin®; por lo tanto debe evitarse.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar las tabletas de 10, 30 y 60mg.

Las tabletas de liberación prolongada de MS Contin® de 30 y 60mg contienen Amarillo Sunset (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

Dosificación y Grupo Etario: Las tabletas de MS Contin® deben ser usadas en intervalos de cada 12 horas. La dosificación es dependiente de la severidad del dolor, la edad del paciente y la historia previa de requerimientos de analgésicos.

#### Adultos

Un paciente que presenta dolor severo, no controlado con opioides débiles, normalmente deberá iniciar con 30mg cada 12horas. Pacientes previamente tratados con morfina oral de liberación normal deberán ser administrados con la misma dosis diaria total como tabletas de MS Contin® pero en dosis divididas a intervalos de 12 horas.

Un incremento en la severidad del dolor requerirá un incremento de la dosificación de las tabletas. Deberán darse dosis más altas, en incrementos del 30-50% donde sea posible, según sea necesario. La dosificación correcta de un paciente individual es aquella que es suficiente para el control del dolor, sin o con efectos colaterales tolerables por un periodo total de 12 horas. Es recomendable que una concentración de 200mg sea

reservada para pacientes que ya hayan sido titulados a una dosis analgésica estable usando concentraciones más bajas de morfina o de otras preparaciones de opioides.

Pacientes que reciben tabletas MS Contin® en lugar de morfina parenteral, deben recibir dosis incrementada para compensar cualquier reducción de los efectos analgésicos asociados a la administración oral. Usualmente, esos incrementos requeridos son del orden de un 100%. En estos pacientes se requieren ajustes de dosis individuales.

### Niños

Para niños con dolor severo por cáncer, se recomienda una dosis de inicio en el rango entre 0.2 a 0.8mg de morfina por Kg de peso corporal cada 12 horas. Las dosis deberán ser tituladas como en los adultos.

### Dolor postoperatorio

Las tabletas de MS Contin® no se recomiendan en las primeras 24 horas del postoperatorio o hasta que la función intestinal normal haya retornado; después de esto se sugiere el siguiente esquema de dosificación a discreción del médico:

- a) Se recomienda una dosis de 20mg cada 12 horas para pacientes por debajo de los 70Kg
- b) Se recomienda una dosis de 30mg cada 12 horas para pacientes por encima de los 70Kg
- c) Adultos mayores – una reducción en la dosificación puede ser recomendada

Se puede administrar morfina parenteral suplementaria si se requiere pero prestando atención a las dosis totales de morfina, y teniendo en cuenta los efectos prolongados de morfina en esta formulación de liberación prolongada.

### Vía de Administración: Oral

Interacciones: El sulfato de morfina potencia los efectos de los sedantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros depresores del Sistema Nervioso Central, relajantes musculares, antihipertensivos y gabapentina. Los efectos de interacción resultantes en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o coma, pueden generarse si estos medicamentos son tomados en combinación con las dosis usuales del sulfato de morfina.

El sulfato de morfina no debe ser coadministrado con inhibidores de la monoaminooxidasa, o dentro de dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de las tabletas MS Contin®; el uso concomitante se debe evitar.

Medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, por ejemplo antihistamínicos, anti-parkinsonianos y anti-eméticos, pueden interactuar con el sulfato de morfina y potenciar los eventos adversos anticolinérgicos.

La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.

Las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina pueden ser reducidas por la rifampicina.

Aunque no hay datos farmacocinéticos disponibles para el uso concomitante de ritonavir con el sulfato de morfina, el ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la glucoronidación del sulfato de morfina, y posiblemente puede disminuir las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina

Efectos Adversos: Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria.

La morfina puede modificar las reacciones de los pacientes a un mayor o menor grado dependiendo de la dosificación y susceptibilidad. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

En dosis normales, los efectos colaterales más comunes de la morfina son náusea, vómito, constipación y somnolencia. Con terapia crónica, la náusea y el vómito son inusuales con las tabletas MS Contin® pero en caso que ocurra, las tabletas pueden ser combinadas fácilmente con un anti-emético si se requiere. La constipación puede ser tratada con laxantes apropiados.

Las siguientes frecuencias son la base para evaluar los eventos adversos:

Muy Común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Poco Común ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ )

Muy raro ( $< 1/10,000$ )

No conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles)

|                               | MUY COMÚN | COMÚN | POCO COMÚN        | NO CONOCIDO           |
|-------------------------------|-----------|-------|-------------------|-----------------------|
| Trastornos del Sistema Inmune |           |       | Reacción Alérgica | Reacción Anafiláctica |

|  |              |  |                                  |                            |                      |
|--|--------------|--|----------------------------------|----------------------------|----------------------|
|  |              |  |                                  | Reacción Anafilactoide     |                      |
| Trastornos psiquiátricos   |              | Confusión                              | Agitación                        | Dependencia a drogas       |                      |
|  |              |  | Euforia                          | Disforia                   |                      |
|  |              | Insomnio                               | Alucinaciones                    | Alteración del Pensamiento |                      |
|  |              |  | Alteración del estado de ánimo   |                            |                      |
| Trastornos del Sistema Nervioso                                  |              | Mareo de Cabeza                        | Convulsiones                     | Hiperalgnesia              |                      |
|  |              | Contracciones Musculares Involuntarias | Hipertonía                       |                            |                      |
|  |              |  | Mioclonías                       |                            |                      |
|  |              | Somnolencia                            | Parestesia                       |                            |                      |
| Síncope  |              |  |                                  |                            |                      |
| Trastornos Oculares  |              |  | Alteraciones visuales            | Miosis                     |                      |
| Trastornos del Oídos y del Laberinto                             |              |  | Vértigo                          |                            |                      |
| Trastornos Cardíacos   |              |  | Palpitaciones                    | Bradicardia                |                      |
|  |              |  |                                  | Taquicardia                |                      |
| Trastornos Vasculares  |              |  | Enrojecimiento facial            | Hipertensión               |                      |
|  |              |  | Hipotensión                      |                            |                      |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos              |              |  | Broncoespasmo                    | Disminución de la Tos      |                      |
|  |              |  | Edema Pulmonar                   |                            |                      |
|  |              |  | Depresión Respiratoria           |                            |                      |
| Trastornos Gastrointestinales                                    | Constipación |  | Dolor Abdominal                  | Dispepsia                  |                      |
|  |              |  | Anorexia                         |                            |                      |
|  | Náusea       |  | Boca Seca                        |                            | Alteración del gusto |
|  |              |  | Vómito                           |                            |                      |
| Trastornos Hepatobiliares  |              |  | Aumento de las Enzimas Hepáticas | Cólico biliar              |                      |
|  |              |  | Exacerbación de Pancreatitis     |                            |                      |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                     |              |  | Hiperhidrosis                    | Urticaria                  |                      |
|  |              |  | Sarpullido                       |                            |                      |
| Trastornos Renales y Urinarios                                   |              |  | Retención Urinaria               | Espasmo Ureteral           |                      |
| Trastornos del Sistema Reproductor y mamarios                    |              |  |                                  | Amenorrea                  |                      |
|  |              |  |                                  | Disminución de la Libido   |                      |
|  |              |  |                                  | Disfunción Eréctil         |                      |
| Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración |              |  | Astenia                          | Edema Periférico           |                      |
|  |              |  | Prurito                          |                            |                      |
|  |              |  |                                  | Tolerancia al medicamento  |                      |
|  |              |  |                                  | Síndrome de Abstinencia    |                      |

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. 2015005752 generado por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.6.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración para el Sulfato de Morfina 10 mg tabletas de Liberación Prolongada
- Evaluaciones Farmacocinéticas de Sulfato de Morfina 10mg, 30mg y 60mg tabletas de Liberación Prolongada
- Inserto versión NOV - 2014 / V1
- Información para prescribir versión NOV - 2014 / V1

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.6.5., 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 de liberación prolongada contiene 10 mg de sulfato de morfina  
 Cada tableta de liberación prolongada contiene 30 mg de sulfato de morfina  
 Cada tableta de liberación prolongada contiene 60 mg de sulfato de morfina

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:** Analgésico Narcótico

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. Depresión respiratoria, daño craneoencefálico, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, sensibilidad conocida a la morfina, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia. Niños menores de un año.

**Precauciones y advertencias:** Como con todos los narcóticos puede ser recomendable una reducción de dosis en los adultos mayores, en hipotiroidismo y en pacientes con daño significativo en la función renal o hepática. Úsese con precaución en pacientes con daño en la función respiratoria, asma bronquial severa, desórdenes convulsivos, alcoholismo agudo, delirium tremens, presión intracraneal elevada, hipotensión con hipovolemia, cor pulmonale severo, pacientes con historial de abuso de sustancias, pacientes dependientes de

opioides, enfermedades del tracto biliar, pancreatitis, desórdenes inflamatorios del intestino, hipertrofia prostática e insuficiencia suprarrenal.

Si se sospecha de íleo paralítico o si ocurre durante el uso, se deberá suspender inmediatamente las tabletas de MS Contin®. La morfina puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de epilepsia.

El mayor riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los pacientes que van a someterse a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (por ejemplo, cirugía, bloqueo del plexo) no deben recibir las tabletas MS Contin® 24 horas previas a la intervención. Si un tratamiento adicional con MS Contin® es luego indicado, la dosificación deberá ser ajustada al nuevo requerimiento postoperatorio.

Las tabletas de MS Contin® deben ser usadas con precaución en postoperatorios y seguido de cirugía abdominal, debido a que la morfina debilita la motilidad intestinal y no deberá ser usado hasta que el médico se asegure de una función intestinal normal.

No es posible asegurar la bioequivalencia entre diferentes marcas de productos de morfina de liberación prolongada. Por lo tanto, se debe hacer énfasis que pacientes, una vez titulados en una dosis efectiva, no deberán ser cambiados de MS Contin®, a morfina de liberación retardada, sostenida o prolongada o a otras preparaciones de analgésicos opioides potentes sin una re-titulación y evaluación clínica.

Los pacientes pueden desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y requerir dosis más altas de manera progresiva para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto puede conllevar a la dependencia física y puede ocurrir un síndrome de abstinencia luego de la terminación abrupta de la terapia. Cuando un paciente no requiere más terapia con morfina, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia.

La hiperalgesia que no responda a un incremento adicional de la dosis de sulfato de morfina, puede ocurrir muy raramente, en particular en dosis altas. Puede ser requerida una reducción de la dosis de sulfato de morfina o el cambio de opioide.

La morfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides agonistas fuertes. La morfina puede ser buscada y abusada por personas con desórdenes de adicción

manifestada o latente. Hay un potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluyendo la morfina. El producto deberá ser usado con precaución particular, en pacientes con un historial de abuso de alcohol y drogas.

Las tabletas de liberación prolongada se deben ingerir enteras, y no romperse, masticarse, disolverse o triturarse. La administración de tabletas rotas, masticadas o trituradas, puede conllevar a una liberación rápida y absorción de una dosis potencialmente fatal de morfina.

El abuso de formas farmacéuticas sólidas por administración parenteral puede esperarse que resulte en eventos adversos serios, los cuales pueden ser fatales.

El uso concomitante de alcohol y MS Contin<sup>®</sup> puede incrementar los efectos no deseables de las tabletas de MS Contin<sup>®</sup>; por lo tanto debe evitarse.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar las tabletas de 10, 30 y 60mg.

Las tabletas de liberación prolongada de MS Contin<sup>®</sup> de 30 y 60mg contienen Amarillo Sunset (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

**Dosificación y Grupo Etario:** Las tabletas de MS Contin<sup>®</sup> deben ser usadas en intervalos de cada 12 horas. La dosificación es dependiente de la severidad del dolor, la edad del paciente y la historia previa de requerimientos de analgésicos.

#### Adultos

Un paciente que presenta dolor severo, no controlado con opioides débiles, normalmente deberá iniciar con 30mg cada 12horas. Pacientes previamente tratados con morfina oral de liberación normal deberán ser administrados con la misma dosis diaria total como tabletas de MS Contin<sup>®</sup> pero en dosis divididas a intervalos de 12 horas.

Un incremento en la severidad del dolor requerirá un incremento de la dosificación de las tabletas. Deberán darse dosis más altas, en incrementos del 30-50% donde sea posible, según sea necesario. La dosificación correcta de un paciente individual es aquella que es suficiente para el control del dolor, sin o con efectos colaterales tolerables por un periodo total de 12 horas. Es recomendable que una concentración de 200mg sea reservada para pacientes que ya hayan sido titulados

a una dosis analgésica estable usando concentraciones más bajas de morfina o de otras preparaciones de opioides.

Pacientes que reciben tabletas MS Contin® en lugar de morfina parenteral, deben recibir dosis incrementada para compensar cualquier reducción de los efectos analgésicos asociados a la administración oral. Usualmente, esos incrementos requeridos son del orden de un 100%. En estos pacientes se requieren ajustes de dosis individuales.

### Niños

Para niños con dolor severo por cáncer, se recomienda una dosis de inicio en el rango entre 0.2 a 0.8mg de morfina por Kg de peso corporal cada 12 horas. Las dosis deberán ser tituladas como en los adultos.

### Dolor postoperatorio

Las tabletas de MS Contin® no se recomiendan en las primeras 24 horas del postoperatorio o hasta que la función intestinal normal haya retornado; después de esto se sugiere el siguiente esquema de dosificación a discreción del médico:

- a) Se recomienda una dosis de 20mg cada 12 horas para pacientes por debajo de los 70Kg
- b) Se recomienda una dosis de 30mg cada 12 horas para pacientes por encima de los 70Kg
- c) Adultos mayores – una reducción en la dosificación puede ser recomendada

Se puede administrar morfina parenteral suplementaria si se requiere pero prestando atención a las dosis totales de morfina, y teniendo en cuenta los efectos prolongados de morfina en esta formulación de liberación prolongada.

### Vía de Administración: Oral

Interacciones: El sulfato de morfina potencia los efectos de los sedantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros depresores del Sistema Nervioso Central, relajantes musculares, antihipertensivos y gabapentina. Los efectos de interacción resultantes en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o coma, pueden generarse si estos medicamentos son tomados en combinación con las dosis usuales del sulfato de morfina.

El sulfato de morfina no debe ser coadministrado con inhibidores de la monoaminoxidasa, o dentro de dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de las tabletas MS Contin®; el uso concomitante se debe evitar.

Medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, por ejemplo antihistamínicos, anti-parkinsonianos y anti-eméticos, pueden interactuar con el sulfato de morfina y potenciar los eventos adversos anticolinérgicos.

La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.

Las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina pueden ser reducidas por la rifampicina.

Aunque no hay datos farmacocinéticos disponibles para el uso concomitante de ritonavir con el sulfato de morfina, el ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la glucoronidación del sulfato de morfina, y posiblemente puede disminuir las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina

**Efectos Adversos: Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria.**

La morfina puede modificar las reacciones de los pacientes a un mayor o menor grado dependiendo de la dosificación y susceptibilidad. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

En dosis normales, los efectos colaterales más comunes de la morfina son náusea, vómito, constipación y somnolencia. Con terapia crónica, la náusea y el vómito son inusuales con las tabletas MS Contin® pero en caso que ocurra, las tabletas pueden ser combinadas fácilmente con un anti-emético si se requiere. La constipación puede ser tratada con laxantes apropiados.

Las siguientes frecuencias son la base para evaluar los eventos adversos:

**Muy Común ( $\geq 1/10$ )**

**Común ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )**

**Poco Común ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ )**

**Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ )**

**Muy raro ( $< 1/10,000$ )**

**No conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles)**

|   | MUY COMÚN    | COMÚN                                  | POCO COMÚN  | NO CONOCIDO                                   |
|---|--------------|--|---|---|
| Trastornos del Sistema Inmune                       |              |  | Reacción Alérgica   | Reacción Anafiláctica                         |
|   |              |  |   | Reacción Anafilactoide                        |
| Trastornos psiquiátricos                            |              | Confusión                              | Agitación   | Dependencia a drogas                          |
|   |              |  | Euforia   | Disforia                                      |
|   |              | Insomnio                               | Alucinaciones   | Alteración del Pensamiento                    |
|   |              |  | Alteración del estado de ánimo                            |   |
| Trastornos del Sistema Nervioso                     |              | Mareo                                  | Convulsiones  | Hiperalgesia                                  |
|   |              | Dolor de Cabeza                        | Hipertonía  |   |
|   |              | Contracciones Musculares Involuntarias | Mioclónias  |   |
|   |              | Somnolencia                            | Parestesia<br>Síncope                                     |   |
| Trastornos Oculares                                 |              |  | Alteraciones visuales                                     | Miosis  |
| Trastornos del Oídos y del Laberinto                |              |  | Vértigo   |   |
| Trastornos Cardiacos                                |              |  | Palpitaciones   | Bradicardia<br>Taquicardia                    |
| Trastornos Vasculares                               |              |  | Enrojecimiento facial<br>Hipotensión                      | Hipertensión                                  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |              |  | Broncoespasmo<br>Edema Pulmonar<br>Depresión Respiratoria | Disminución de la Tos                         |
| Trastornos Gastrointestinales                       | Constipación | Dolor Abdominal                        | Dispepsia   |   |
|   |              | Anorexia                               | Ileo  |   |
|   | Náusea       | Boca Seca                              | Alteración del gusto                                      |   |
|   |              | Vómito                                 |   |   |
| Trastornos Hepatobiliares                           |              |  | Aumento de las Enzimas Hepáticas                          | Cólico biliar<br>Exacerbación de Pancreatitis |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo        |              | Hiperhidrosis<br>Sarpullido            | Urticaria   |   |
| Trastornos Renales y Urinarios                      |              |  | Retención Urinaria  | Espasmo Ureteral                              |
| Trastornos del Sistema Reproductor y mamarios       |              |  |   | Amenorrea                                     |
|   |              |  |   | Disminución de la Libido                      |
|   |              |  |   | Disfunción Eréctil                            |

|  |         |                  |                           |
|--|---------|------------------|---------------------------|
| Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración | Astenia | Edema Periférico | Tolerancia al medicamento |
|  | Prurito |                  | Síndrome de Abstinencia   |

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

**Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión NOV - 2014 / V1 y la Información para prescribir versión NOV - 2014 / V1, para el producto de la referencia.

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

**3.1.6.2. PRECEDEX® 400 µg/100 mL (4 µg/mL)  
PRECEDEX® 200 µg/50 mL (4 µg/mL)**

Expediente : 20087868  
Radicado : 2014171614  
Fecha : 19/12/2014  
Interesado : Hospira Ltda  
Fabricante : Hospira Inc Mc Pherson

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2015, en el sentido de especificar la información farmacológica quedando así:

**Composición:**

|            |                         |                     |
|------------|-------------------------|---------------------|
| Componente | Concentración: 4 mcg/mL |                     |
|            | 200 mcg/50mL            | 400 mcg/100mL       |
|            | Cantidad por unidad     | Cantidad por unidad |

|                                |    |         |         |
|--------------------------------|----|---------|---------|
| Clorhidrato<br>Dexmedetomidina | de | 236 mcg | 472 mcg |
|--------------------------------|----|---------|---------|

### Forma farmacéutica: Solución Inyectable

#### Presentaciones:

400 mcg/100 ml (4 mcg/ml)

200 mcg/50 ml (4 mcg/ml)

**Indicaciones:** Precedex<sup>®</sup> está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

**Contraindicaciones:** El Clorhidrato de Dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina. Alergia a los componentes de la fórmula. En niños y pacientes menores de 18 años.

#### Precauciones y Advertencias:

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con abuso y dependencia de drogas.

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

Durante la administración de Dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación de oxígeno en forma continua.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico.

La administración de Dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la Dexmedetomidina reduce la actividad simpática, estos efectos podrán volverse muy pronunciados en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, cardiopatía severa).

La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberán administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina.

Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración de

**Dosificación y Grupo Etario:** Para pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.4 mcg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el nivel de sedación deseado. No hay estudios suficientes en niños y menores de 18 años.

**Vía de Administración:** IV

**Interacciones:** Interacciones medicamentosas

#### Generales

Estudios in vitro indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 clínicamente significativas.

**Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos:**

Es probable que la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos u opiáceos, produzca un aumento de sus efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con Sevoflurano, Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la exmedetomidina y el Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con Clorhidrato de Dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

**Bloqueantes neuromusculares:**

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio

#### Efectos Adversos:

Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron Clorhidrato de Dexmedetomidina. En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, bradicardia, boca seca y náusea.

La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

Asi mismo se aclaran los conceptos 3.13.13, 3.13.53 y 3.13.29 emitidos en el Acta 16 de 2015 para los trámites: rad. 2014133387 expediente 19906735 (100 mcg/mL), rad. 2014138136 expediente 20084135 (4 mcg/mL), rad. 2014138119 expediente 20084133 (4 mc/mL) y rad. 2015067764 expediente 20093609(4 mcg/mL); en el sentido de indicar que debe unificarse la información Farmacológica contenida en los insertos y en los registros sanitarios al presente concepto.

#### 3.1.6.3. TOMAPIRINA®

Expediente : 20088244  
 Radicado : 2015006344  
 Fecha : 06/08/2015  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A  
 Fabricante : Delpharm Reims

Composición:

Cada comprimido contiene acido acetil salicílico 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeína 50 mg

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Analgésico, Antipirético

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Trastornos de la coagulación (p. e. Hemofilia).
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes con varicela o cuadro respiratorio viral (riesgo de desarrollar Síndrome de Reye).
- Disfunción hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia cardíaca severa no controlada.
- Niños y adolescentes menores de 12 años.
- Tratamiento con Metotrexato en dosis iguales o superiores a 15 mg por semana.

Precauciones y Advertencias:

Consultar al médico en caso de:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Trastornos de la función renal
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Asma, rinitis alérgica y pólipos nasales
- Síndrome de Gylbert.
- Tratamiento con Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, heparina, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina
- Previo a procedimientos quirúrgicos
- Más de 3 días de persistencia de fiebre, y más de 10 días de persistencia de dolor.

Reacciones adversas:

Ansiedad, agitación, mareos, temblores, vértigo.

Palpitaciones, taquicardia

Dolor abdominal, trastornos de digestión, náuseas, vómitos, diarrea, esofagitis

Sudoración profusa

En pacientes bajo tratamientos prolongados y a altas dosis de Ácido Acetil Salicílico (AAS) por condiciones reumáticas:

Hemorragias serias.

Hemorragias como sangrado nasal, sangrado de encías.

Hemorragia gastrointestinal que en el largo plazo puede resultar en anemia por deficiencia de hierro, úlceras y perforaciones gastrointestinales, gastritis erosiva, y molestia epigástrica.

Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, disnea y reacciones cutáneas).

Hipoglucemia

Confusión, somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos visuales

Discapacidad auditiva, tinnitus

Trastornos de la función hepática

Insuficiencia renal

Paracetamol:

Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia y trombocitopenia.

Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, disnea, eritema, urticaria).

Broncoespasmo en individuos alérgicos a los AINES.

Trastornos de la función hepática.

Muy raras veces pueden presentarse reacciones severas en piel (como Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema medicamentoso).

Cafeína:

Inquietud, insomnio.

Interacciones:

Ácido Acetil Salicílico (AAS):

El AAS puede incrementar los efectos y el riesgo de los siguientes medicamentos:

- AINES, corticoides o alcohol; incremento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (p. e. hemorragia gastrointestinal)
- Digoxina, Litio
- Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; incremento del riesgo de sangrado.

- Agentes hipoglucemiantes, ácido valproico, metotrexato.

El AAS puede disminuir los efectos de los diuréticos y los anti-hipertensivos.

El AAS puede incluso disminuir el efecto natriurético de la espironolactona, e inhibir el efecto de los agentes uricosúricos (p. e. probenecid, sulfipirazona).

Paracetamol:

- Probenecid, saliclamida, disminuyen la eliminación del paracetamol e incrementan su toxicidad.
- Colestiramina disminuye la absorción del Paracetamol.

El tratamiento prolongado con paracetamol debe ser supervisado en pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales.

Por otro lado, dosis adecuadas de paracetamol pueden causar daño hepático si se toman junto a drogas que provocan inducción enzimática, como ser ciertos hipnóticos y anti-epilépticos (p. e. glutatiamida, fenorbital, fenitoína, carbamazapina), así como también la rifampicina. Lo mismo aplica para las sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

La tasa de absorción del paracetamol puede reducirse cuando se co-administra con drogas que enlentecen el vaciamiento gástrico, resultando en un retraso en el tiempo de acción. La aceleración del vaciado gástrico, p. e. luego de la administración de metoclopramida, lleva a un incremento de la tasa de absorción, acelerando el inicio de acción.

El paracetamol puede prolongar la vida media del cloranfenicol, incrementando el riesgo de toxicidad.

El tratamiento concomitante con AZT (zidovudine) incrementa el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, Tomapirina debe ser tomada junto a AZT bajo supervisión médica.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio del ácido úrico por el ácido fosfotungstico, y de la glucosa en sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

Cafeína:

Puede antagonizar los efectos sedativos de varios medicamentos (p. e. barbitúricos, anti-histamínicos). También puede incrementar el efecto taquicárdico causado por otros medicamentos (p. e. simpaticomiméticos, tiroxina).

Los anticonceptivos orales, la cimetidina, la fluvoxamina y el disulfiram reducen el metabolismo hepático de la cafeína, mientras que los barbitúricos y el tabaco lo incrementan.

La cafeína reduce la excreción de la teofilina.

La administración simultánea de analgésicos no incrementa la posible potencial dependencia.

La administración de quinolonas puede retrasar la eliminación de cafeína.

Dosificación y Grupo Etario:

Comprimidos (Acido Acetil Salicílico 250mg/Paracetamol 200mg/Cafeína 50mg)

- Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1 comprimido hasta 6 comprimidos diarios

Niños de 12 a 14 años: ½ - 1 comprimido hasta 3 comprimidos diarios.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015006499, generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.6.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la Nueva concentración 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. 07 de 2015, numeral 3.1.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada comprimido contiene acido acetil salicílico 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeína 50 mg**

**Forma farmacéutica: Comprimido**

## Indicaciones: Analgésico, Antipirético

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Trastornos de la coagulación (p. e. Hemofilia).
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes con varicela o cuadro respiratorio viral (riesgo de desarrollar Síndrome de Reye).
- Disfunción hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia cardíaca severa no controlada.
- Niños y adolescentes menores de 12 años.
- Tratamiento con Metotrexato en dosis iguales o superiores a 15 mg por semana.

### Precauciones y Advertencias:

#### Consultar al médico en caso de:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Trastornos de la función renal
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Asma, rinitis alérgica y pólipos nasales
- Síndrome de Gylbert.
- Tratamiento con Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, heparina, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina
- Previo a procedimientos quirúrgicos
- Más de 3 días de persistencia de fiebre, y más de 10 días de persistencia de dolor.

### Reacciones adversas:

**Ansiedad, agitación, mareos, temblores, vértigo.**

**Palpitaciones, taquicardia**

**Dolor abdominal, trastornos de digestión, náuseas, vómitos, diarrea, esofagitis**

**Sudoración profusa**

**En pacientes bajo tratamientos prolongados y a altas dosis de Ácido Acetil Salicílico (AAS) por condiciones reumáticas:**

**Hemorragias serias.**

**Hemorragias como sangrado nasal, sangrado de encías.**

**Hemorragia gastrointestinal que en el largo plazo puede resultar en anemia por deficiencia de hierro, úlceras y perforaciones gastrointestinales, gastritis erosiva, y molestia epigástrica.**

**Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, disnea y reacciones cutáneas).**

**Hipoglucemia**

**Confusión, somnolencia, dolor de cabeza**

**Trastornos visuales**

**Discapacidad auditiva, tinnitus**

**Trastornos de la función hepática**

**Insuficiencia renal**

### Paracetamol:

**Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia y trombocitopenia.**

**Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, disnea, eritema, urticaria).**

**Broncoespasmo en individuos alérgicos a los AINES.**

**Trastornos de la función hepática.**

**Muy raras veces pueden presentarse reacciones severas en piel (como Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema medicamentoso).**

### Cafeína:

**Inquietud, insomnio.**

### Interacciones:

### Ácido Acetil Salicílico (AAS):

**El AAS puede incrementar los efectos y el riesgo de los siguientes medicamentos:**

- AINES, corticoides o alcohol; incremento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (p. e. hemorragia gastrointestinal)
- Digoxina, Litio
- Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; incremento del riesgo de sangrado.
- Agentes hipoglucemiantes, ácido valproico, metotrexato.

El AAS puede disminuir los efectos de los diuréticos y los anti-hipertensivos.

El AAS puede incluso disminuir el efecto natriurético de la espironolactona, e inhibir el efecto de los agentes uricosúricos (p. e. probenecid, sulfpirazona).

**Paracetamol:**

- Probenecid, saliclamida, disminuyen la eliminación del paracetamol e incrementan su toxicidad.
- Colestiramina disminuye la absorción del Paracetamol.

El tratamiento prolongado con paracetamol debe ser supervisado en pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales.

Por otro lado, dosis adecuadas de paracetamol pueden causar daño hepático si se toman junto a drogas que provocan inducción enzimática, como ser ciertos hipnóticos y anti-epilépticos (p. e. glutatiamida, fenorbital, fenitoína, carbamazapina), así como también la rifampicina. Lo mismo aplica para las sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

La tasa de absorción del paracetamol puede reducirse cuando se co-administra con drogas que enlentecen el vaciamiento gástrico, resultando en un retraso en el tiempo de acción. La aceleración del vaciado gástrico, p. e. luego de la administración de metoclopramida, lleva a un incremento de la tasa de absorción, acelerando el inicio de acción.

El paracetamol puede prolongar la vida media del cloranfenicol, incrementando el riesgo de toxicidad.

El tratamiento concomitante con AZT (zidovudine) incrementa el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, Tomapirina debe ser tomada junto a AZT bajo supervisión médica.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio del ácido úrico por el ácido fosfotungstico, y de la glucosa en sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

#### **Cafeína:**

Puede antagonizar los efectos sedativos de varios medicamentos (p. e. barbitúricos, anti-histamínicos). También puede incrementar el efecto taquicárdico causado por otros medicamentos (p. e. simpaticomiméticos, tiroxina).

Los anticonceptivos orales, la cimetidina, la fluvoxamina y el disulfiram reducen el metabolismo hepático de la cafeína, mientras que los barbitúricos y el tabaco lo incrementan.

La cafeína reduce la excreción de la teofilina.

La administración simultánea de analgésicos no incrementa la posible potencial dependencia.

La administración de quinolonas puede retrasar la eliminación de cafeína.

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

**Comprimidos (Acido Acetil Salicílico 250mg/Paracetamol 200mg/Cafeína 50mg)**

- **Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1 comprimido hasta 6 comprimidos diarios**
- **Niños de 12 a 14 años: ½ - 1 comprimido hasta 3 comprimidos diarios.**

**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Venta Libre**

**Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N50**

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

#### **3.1.6.4. BARIGRAF TAC, 10 g POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 20096761  
 Radicado : 2015103218  
 Fecha : 24/08/2015  
 Interesado : Novamed S.A  
 Fabricante : Edefarm, S.L.

Composición: Cada sobre de Barigraf TAC presenta como principio activo 10 g de sulfato de bario.

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Barigraf TAC es un medio de contraste indicado en adultos y población pediátrica para exploraciones de tomografía computerizada en las siguientes indicaciones:

Proporcionar opacificación de todo el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago, o intestino delgado) como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos.

Proporcionar opacificación del intestino proximal o de las estructuras intestinales del abdomen inferior o de la pelvis mediante la técnica de enteroclisia como ayuda diagnóstica ante la sospecha de obstrucción intestinal y en el estudio de una posible fístula intestinal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes
- Irritación peritoneal conocida o sospechada
- Obstrucción completa conocida o sospechada del tracto gastrointestinal (solo para uso por vía oral)
- Estenosis pilórica
- Perforación del tracto gastrointestinal conocida o sospechada
- Dehiscencia de sutura postoperatoria gastrointestinal
- Fístulas del tracto gastrointestinal hacia mediastino, cavidad pleural o cavidad peritoneal
- Fístulas traqueoesofágicas o bronquiesofágicas
- Lesiones nuevas o quemaduras químicas del tracto gastrointestinal
- Isquemia de la pared intestinal
- Enterocolitis necrotizante
- Inmediatamente antes de una cirugía del tracto gastrointestinal

- Pacientes con riesgo de que broncoaspiración del contraste baritado, con trastornos de deglución, así como con limitación de la conciencia o la atención
- Durante 7 días después de una escisión endoscópica.
- Durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Precauciones y Advertencias: Barigraf TAC únicamente deberá ser utilizado bajo supervisión médica.

Embarazo,

Preparación del paciente:

Debe asegurarse una hidratación adecuada después del procedimiento para evitar el estreñimiento grave.

Para la exploración de tomografía computarizada del estómago: Si se observa una abundante secreción ácida en ayunas, es recomendable, en la medida de lo posible, aspirar la secreción gástrica o realizar el examen otro día (por la mañana, lo más temprano posible). Algunos profesionales utilizan medicamentos inhibidores de la secreción ácida (por ejemplo, atropina) antes de realizar la exploración de rayos X, con el objetivo de aumentar la adherencia del medio de contraste a las paredes del estómago. La administración adicional de un antiespasmódico por vía intravenosa o intramuscular (ej. glucagón) reduce el tono gástrico, suprime el peristaltismo y retrasa el vaciamiento gástrico con la consiguiente mejoría del resultado de la prueba y la aceptación del paciente. Estos medicamentos deben administrarse conforme a las especificaciones de la ficha técnica autorizada.

Para la exploración de tomografía computarizada mediante técnica de enteroclis: El resultado de la prueba de doble contraste mejora si se administra adicionalmente, por vía intravenosa o intramuscular, un antiespasmódico (ej. glucagón) que provoca hipotonía del intestino, reduce el peristaltismo y retarda la evacuación del contraste baritado.

Para uso pediátrico:

En los neonatos no es necesario el ayuno. Los lactantes de 1-24 meses deben mantenerse en ayunas las 4 horas previas al estudio, de 2-4 años en ayunas durante las 6 horas previas y de 4-14 años en ayunas de 8 horas aunque pueden tomar un poco de agua hasta 3 horas antes del estudio. En niños pequeños se aconseja obviar la última toma para facilitar la ingesta del contraste.

Población mayor de 65 años:

En la población mayor de 65 años los exámenes radiológicos deberán realizarse con mucha precaución.

#### Advertencias generales:

Como en otros medios de contraste compuestos de sulfato de bario, Barigraf TAC debe ser utilizado con precaución en ancianos con lesiones orgánicas preexistentes, principalmente del sistema cardiovascular, ya que la prueba, incluyendo su preparación, puede ser estresante para estos pacientes.

Se requiere una valoración meticulosa del beneficio/riesgo en los pacientes con estenosis de alto grado, especialmente dístales al estómago, y en patologías y enfermedades con mayor riesgo de perforación, tales como fístulas y carcinomas gastrointestinales conocidos, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, diverticulosis y amebiasis. Según la localización y extensión de la cirugía, Barigraf TAC no deberá ser utilizado durante 7 días después de una escisión endoscópica, ni durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Para evitar las reacciones adversas potencialmente graves se debe impedir la penetración del sulfato de bario en áreas parenterales tales como tejidos, espacio vascular, y cavidades corporales o en las vías respiratorias.

En caso de que se produjese la aspiración masiva del producto, intravasación o perforación es necesaria intervención médica especializada inmediata, medicina intensiva, incluso cirugía.

El sulfato de bario puede acumularse en los divertículos del colon, pudiendo favorecer y/o agravar procesos infecciosos en dicha localización.

En el caso de que se formara coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario, habría que administrar laxantes y/o purgantes salinos (con sales o minerales)

En caso de que se observen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas con manifestaciones generales o que pongan en riesgo la vida.

En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se deberá suspender inmediatamente la administración del medicamento e iniciarse, si fuese necesario, un tratamiento por vía intravenosa. Para permitir una intervención inmediata en situaciones de emergencia, deberán estar disponibles los medicamentos y equipos necesarios, tales como un tubo endotraqueal y equipo de ventilación.

#### Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.

Este medicamento contiene 272 mg de sodio por cada sobre unidosis lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta pobre en sodio.

#### Precauciones relativas a los riesgos mediambientales:

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a la administración de Medicamento están basadas en las siguientes frecuencias.

- Frecuentes ≥1/100 a <1/10
- Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100
- Raras ≥1/10.000 a <1/1.000
- Muy raras <1/10.000
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

| Sistema o aparato                                   | Frecuentes<br>≥ 1/100 | Poco<br>frecuentes<br>< 1/100<br>pero<br>≥<br>1/1000 | Raras<br>< 1/1000   | Muy raras   | Frecuencia no<br>conocida  |
|---|-----------------------|--|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico                 |                       |  | Reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas) |   |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                       |  |   |   | Neumonitis por aspiración  |
| Trastornos gastrointestinales                       |                       |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravasación y embolización del bario</li> <li>• Formación de bariolitos que pueden provocar</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento o intensificación de la obstrucción intestinal</li> </ul> |

|  |  |  |  |                                    |  |
|--|--|--|--|------------------------------------|--|
|  |  |  |  | bloqueo del<br>intestino<br>grueso |  |
|--|--|--|--|------------------------------------|--|

El empleo de Barigraf TAC puede producir o empeorar el estreñimiento. Raramente se han producido casos de impactación, oclusión por espesamiento y acumulación de sulfato de bario en el intestino grueso.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/100$ )

Se han publicado casos raros de reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas) (vía oral).

Trastornos gastrointestinales:

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Con muy poca frecuencia pueden producirse intravasación y embolización del bario (vía oral).

Formación de coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario que pueden provocar un bloqueo del intestino grueso (vía oral).

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

La utilización de Barigraf TAC puede provocar o intensificar una obstrucción intestinal (vía oral).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

Neumonitis por aspiración (oral).

Interacciones: Una disminución del peristaltismo intestinal inducido farmacológicamente o de cualquier otra forma puede tener como resultado una oclusión debida al espesamiento de la suspensión de sulfato de bario.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis puede variar en función de la edad del paciente, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

## Adultos

| La dosis recomendada para adultos es: Órgano objetivo | Vía de administración           | Técnica                  | Preparación/Dilución<br>Cantidad de Barigraf + cantidad de agua | Concentración<br>(g/100 ml) | Dosis  |
|---|---------------------------------|--------------------------|---|-----------------------------|--|
| Esófago<br><br>Estómago<br><br>Intestino delgado      | Oral                            | Tomografía computarizada | 27,72 + agua hasta 500 ml                                       | 2 g/100 ml                  | 250 ml 30 min antes y otros 250 ml antes del examen      |
| Intestino delgado                                     | Oral por sonda de enterocclisis | Tomografía computarizada | 2 sobres de 27,72 + agua hasta 1000 ml                          |                             | 1000 ml ml repartidos en 4 tomas 1 hora antes del examen |
| Intestino – región pélvica                            | Oral por sonda de enterocclisis | Tomografía computarizada |   |                             |  |

Población mayor de 65 años:

No se precisa ajuste de la dosis de adultos

Población pediátrica:

Se debe individualizar el volumen a administrar dependiendo de la capacidad de ingesta del niño además de su edad, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste, y la región estudiada.

La dosis recomendada para población pediátrica se tabula a continuación:

| Organo objetivo | Via de ad. | Técnica                  | Preparación/Dilución<br>Cantidad de Barigraf + cantidad de agua | Conc.<br>(g/100ml) | Dosis        | Edad   |
|-----------------|------------|--------------------------|---|--------------------|--------------|--------|
| Esófago         | Oral       | Tomografía computarizada | 27,72 g + agua hasta 500 ml                                     | 2g/100 ml          | Hasta 120 ml | < 1año |

|                                   |  |  |  |  |              |             |
|-----------------------------------|--|--|--|--|--------------|-------------|
| Estómago<br><br>Intestino Delgado |  |  |  |  | Hasta 240 ml | 1 – 5 años  |
|                                   |  |  |  |  | Hasta 360 ml | 6 – 12 años |
|                                   |  |  |  |  | Hasta 480 ml | > 12 años   |

**Forma de administración y exploración diagnóstica:**

Barigraf TAC deberá ser utilizado únicamente bajo supervisión médica, y deberá ser administrado por profesionales sanitarios entrenados con experiencia en la realización de técnicas radiológicas con contraste de Bario.

Este medicamento está autorizado exclusivamente para su administración por vía oral.

Para instrucciones sobre la preparación del paciente,

Para instrucciones sobre la preparación y dilución del medicamento antes de su administración

**Exploración diagnóstica según la vía de administración:**

Uso por vía oral: Se administra el medio de contraste unos 15 minutos antes del inicio del estudio a repleción completa.

Técnica de enterocclisis: Se realiza la infusión directa de contraste en el intestino mediante una sonda colocada en la tercera porción del duodeno o en el ángulo de Treitz. El contraste debe permitir la repleción completa de las asas intestinales.

Vía de Administración: Oral/Enterocclisis

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 recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada sobre de Barigraf TAC presenta como principio activo 10 g de sulfato de bario.

**Forma farmacéutica:** Polvo para suspensión oral

**Indicaciones:**

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Barigraf TAC es un medio de contraste indicado en adultos y población pediátrica para exploraciones de tomografía computerizada en las siguientes indicaciones: Proporcionar opacificación de todo el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago, o intestino delgado) como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos.

Proporcionar opacificación del intestino proximal o de las estructuras intestinales del abdomen inferior o de la pelvis mediante la técnica de enteroclisia como ayuda diagnóstica ante la sospecha de obstrucción intestinal y en el estudio de una posible fístula intestinal.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes
- Irritación peritoneal conocida o sospechada
- Obstrucción completa conocida o sospechada del tracto gastrointestinal (solo para uso por vía oral)
- Estenosis pilórica
- Perforación del tracto gastrointestinal conocida o sospechada
- Dehiscencia de sutura postoperatoria gastrointestinal
- Fístulas del tracto gastrointestinal hacia mediastino, cavidad pleural o cavidad peritoneal
- Fístulas traqueoesofágicas o bronquiesofágicas
- Lesiones nuevas o quemaduras químicas del tracto gastrointestinal
- Isquemia de la pared intestinal
- Enterocolitis necrotizante
- Inmediatamente antes de una cirugía del tracto gastrointestinal
- Pacientes con riesgo de que broncoaspiración del contraste baritado, con trastornos de deglución, así como con limitación de la conciencia o la atención
- Durante 7 días después de una escisión endoscópica.
- Durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

**Precauciones y Advertencias:** Barigraf TAC únicamente deberá ser utilizado bajo supervisión médica.

**Embarazo,**

**Preparación del paciente:**

**Debe asegurarse una hidratación adecuada después del procedimiento para evitar el estreñimiento grave.**

**Para la exploración de tomografía computarizada del estómago:** Si se observa una abundante secreción ácida en ayunas, es recomendable, en la medida de lo posible, aspirar la secreción gástrica o realizar el examen otro día (por la mañana, lo más temprano posible). Algunos profesionales utilizan medicamentos inhibidores de la secreción ácida (por ejemplo, atropina) antes de realizar la exploración de rayos X, con el objetivo de aumentar la adherencia del medio de contraste a las paredes del estómago.

La administración adicional de un antiespasmódico por vía intravenosa o intramuscular (ej. glucagón) reduce el tono gástrico, suprime el peristaltismo y retrasa el vaciamiento gástrico con la consiguiente mejoría del resultado de la prueba y la aceptación del paciente. Estos medicamentos deben administrarse conforme a las especificaciones de la ficha técnica autorizada.

**Para la exploración de tomografía computarizada mediante técnica de enteroclis:** El resultado de la prueba de doble contraste mejora si se administra adicionalmente, por vía intravenosa o intramuscular, un antiespasmódico (ej. glucagón) que provoca hipotonía del intestino, reduce el peristaltismo y retarda la evacuación del contraste baritado.

**Para uso pediátrico:**

En los neonatos no es necesario el ayuno. Los lactantes de 1-24 meses deben mantenerse en ayunas las 4 horas previas al estudio, de 2-4 años en ayunas durante las 6 horas previas y de 4-14 años en ayunas de 8 horas aunque pueden tomar un poco de agua hasta 3 horas antes del estudio. En niños pequeños se aconseja obviar la última toma para facilitar la ingesta del contraste.

**Población mayor de 65 años:**

En la población mayor de 65 años los exámenes radiológicos deberán realizarse con mucha precaución.

**Advertencias generales:**

Como en otros medios de contraste compuestos de sulfato de bario, Barigraf TAC debe ser utilizado con precaución en ancianos con lesiones orgánicas preexistentes, principalmente del sistema cardiovascular, ya que la prueba, incluyendo su preparación, puede ser estresante para estos pacientes.

Se requiere una valoración meticulosa del beneficio/riesgo en los pacientes con estenosis de alto grado, especialmente dístales al estómago, y en patologías y enfermedades con mayor riesgo de perforación, tales como fistulas y carcinomas gastrointestinales conocidos, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, diverticulosis y amebiasis.

Según la localización y extensión de la cirugía, Barigraf TAC no deberá ser utilizado durante 7 días después de una escisión endoscópica, ni durante 4 semanas después de radioterapia concomitante.

Para evitar las reacciones adversas potencialmente graves se debe impedir la penetración del sulfato de bario en áreas parenterales tales como tejidos, espacio vascular, y cavidades corporales o en las vías respiratorias.

En caso de que se produjese la aspiración masiva del producto, intravasación o perforación es necesaria intervención médica especializada inmediata, medicina intensiva, incluso cirugía.

El sulfato de bario puede acumularse en los divertículos del colon, pudiendo favorecer y/o agravar procesos infecciosos en dicha localización.

En el caso de que se formara coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario, habría que administrar laxantes y/o purgantes salinos (con sales o minerales)

En caso de que se observen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas con manifestaciones generales o que pongan en riesgo la vida.

En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se deberá suspender inmediatamente la administración del medicamento e iniciarse, si fuese necesario, un tratamiento por vía intravenosa. Para permitir una intervención inmediata en situaciones de emergencia, deberán estar disponibles los medicamentos y equipos necesarios, tales como un tubo endotraqueal y equipo de ventilación.

**Advertencia sobre excipientes:**

**Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.**

**Este medicamento contiene 272 mg de sodio por cada sobre unidosis lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta pobre en sodio.**

**Precauciones relativas a los riesgos mediambientales:**

**Reacciones adversas:**

**Las reacciones adversas asociadas a la administración de Medicamento están basadas en las siguientes frecuencias.**

- Frecuentes ≥1/100 a <1/10
- Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100
- Raras ≥1/10.000 a <1/1.000
- Muy raras <1/10.000
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

| Sistema o aparato                                   | Frecuentes<br>≥ 1/100 | Poco frecuentes<br>< 1/100<br>pero ≥<br>1/1000 | Raras<br>< 1/1000   | Muy raras  | Frecuencia no conocida                                   |
|---|-----------------------|--|---|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico                 |                       |  | Reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas) |  |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                       |  |   |  | Neumonitis por aspiración                                |
| Trastornos gastrointestinales                       |                       |  |   | • Intravasación y embolización del bario<br>• Formación de bariolitos que pueden provocar bloqueo del intestino grueso | • Aumento o intensificación de la obstrucción intestinal |

**El empleo de Barigraf TAC puede producir o empeorar el estreñimiento. Raramente se han producido casos de impactación, oclusión por espesamiento y acumulación de sulfato de bario en el intestino grueso.**

**Trastornos del sistema inmunológico:**

**Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/100$ )**

**Se han publicado casos raros de reacciones alérgicas (urticaria, shock anafiláctico, erupciones cutáneas) (vía oral).**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Muy raras ( $< 1/10.000$ )**

**Con muy poca frecuencia pueden producirse intravasación y embolización del bario (vía oral).**

**Formación de coprolitos de sulfato de bario (bariolitos) por el espesamiento del sulfato de bario que pueden provocar un bloqueo del intestino grueso (vía oral). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

**La utilización de Barigraf TAC puede provocar o intensificar una obstrucción intestinal (vía oral).**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

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

**Neumonitis por aspiración (oral).**

**Interacciones: Una disminución del peristaltismo intestinal inducido farmacológicamente o de cualquier otra forma puede tener como resultado una oclusión debida al espesamiento de la suspensión de sulfato de bario.**

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Posología:**

**La dosis puede variar en función de la edad del paciente, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.**

**Adultos**

| La dosis recomendada para adultos es:<br>Órgano objetivo | Vía de administración           | Técnica                  | Preparación/Dilución<br><br>Cantidad de Barigraf + cantidad de agua | Concentración<br><br>(g/100 ml) | Dosis  |
|--|---------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|--|
| Esófago<br><br>Estómago<br><br>Intestino delgado         | Oral                            | Tomografía computarizada | 27,72 + agua hasta 500 ml   | 2 g/100 ml                      | 250 ml 30 min antes y otros 250 ml antes del examen      |
| Intestino delgado  | Oral por sonda de enterocclisis | Tomografía computarizada |   |                                 | 1000 ml ml repartidos en 4 tomas 1 hora antes del examen |
| Intestino – región pélvica                               | Oral por sonda de enterocclisis | Tomografía computarizada | 2 sobres de 27,72 + agua hasta 1000 ml                              |                                 |  |

**Población mayor de 65 años:**

**No se precisa ajuste de la dosis de adultos**

**Población pediátrica:**

**Se debe individualizar el volumen a administrar dependiendo de la capacidad de ingesta del niño además de su edad, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste, y la región estudiada.**

**La dosis recomendada para población pediátrica se tabula a continuación:**

| Organo objetivo | Via de ad. | Técnica | Preparación/Dilución<br><br>Cantidad de Barigraf +cantidad de agua | Conc.<br><br>(g/100ml) | Dosis | Edad |
|-----------------|------------|---------|--|------------------------|-------|------|
|                 |            |         |  |                        |       |      |

|  |      |                          |                             |           |              |             |
|--|------|--------------------------|-----------------------------|-----------|--------------|-------------|
| Esófago<br>Estómago<br>Intestino Delgado | Oral | Tomografía computarizada | 27,72 g + agua hasta 500 ml | 2g/100 ml | Hasta 120 ml | < 1 año     |
|  |      |                          |                             |           | Hasta 240 ml | 1 – 5 años  |
|  |      |                          |                             |           | Hasta 360 ml | 6 – 12 años |
|  |      |                          |                             |           | Hasta 480 ml | > 12 años   |

### Forma de administración y exploración diagnóstica:

Barigraf TAC deberá ser utilizado únicamente bajo supervisión médica, y deberá ser administrado por profesionales sanitarios entrenados con experiencia en la realización de técnicas radiológicas con contraste de Bario.

Este medicamento está autorizado exclusivamente para su administración por vía oral.

Para instrucciones sobre la preparación del paciente,

Para instrucciones sobre la preparación y dilución del medicamento antes de su administración

### Exploración diagnóstica según la vía de administración:

**Uso por vía oral:** Se administra el medio de contraste unos 15 minutos antes del inicio del estudio a repleción completa.

**Técnica de enterocclisis:** Se realiza la infusión directa de contraste en el intestino mediante una sonda colocada en la tercera porción del duodeno o en el ángulo de Treitz. El contraste debe permitir la repleción completa de las asas intestinales.

**Vía de Administración:** Oral/Enterocclisis

**Condición de Venta:** Uso Hospitalario

**Norma Farmacológica:** 1.1.0.0.N10

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

### 3.1.6.5. SKELAXIN

Expediente : 20096938  
 Radicado : 2015104899  
 Fecha : 13/08/2015  
 Interesado : Euroetika LTDA  
 Fabricante : SMB Technology S.A.

Composición: Cada ampolla contiene colecalciferol 25.000 IU

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Prevención y tratamiento de deficiencias de Vitamina D.

Como coadyuvante a terapias específicas para osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de insuficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia(s) activa o a alguno de los excipientes.
- Hipercalcemia y/o hipercalcemia
- Nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis
- Disfunción renal severa
- Hipervitaminosis D

Pseudohipoparatiroidismo ya que el requerimiento de Vitamina D puede reducirse debido a la fase de sensibilidad normal de la vitamina D, que implica el riesgo de una sobredosis prolongada. Se encuentran disponibles derivados de vitamina D mejor regulados para esto.

Precauciones y Advertencias:

La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con disminución de la función renal y el efecto en los niveles de calcio y fosfato debe ser monitoreado. El riesgo de calcificación del tejido blando debe ser tenido en cuenta.

Se requiere precaución en pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares.

Skelaxin debe ser prescrito con precaución en pacientes con sarcoidosis, debido a un posible incremento en el metabolismo de la vitamina D en su forma activa. En estos pacientes los niveles del suero y el calcio urinario debe ser monitoreado.

Se deben hacer ajustes para la dosis total de vitamina D en casos asociados con tratamientos que contienen vitamina D, alimentos enriquecidos con vitamina D, casos que utilizan leche enriquecida con vitamina D, y los niveles de exposición al sol del paciente.

No existe una clara evidencia de causalidad entre el suplemento de vitamina D y los cálculos renales, pero el riesgo es probable, especialmente en el contexto de suplementación concomitante de calcio. Se debe considerar la necesidad de suplementos adicionales de calcio para cada paciente. Los suplementos de calcio deben ser administrados bajo estricta supervisión médica.

Se reportó que la administración oral de altas dosis de vitamina D (500,000 UI por un bolo único anual) resultaba en un riesgo aumentado de fracturas en ancianos, con el mayor aumento en los primeros 3 meses después de la dosificación.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, por órgano, clase y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Poco común (>1/1,000, <1/100) o rara (>1/10,000, <1/1,000).

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Poco comunes: Hipercalcemia e hipercalciuria

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Raros: prurito, rash y urticaria.

Interacciones:

El uso concomitante de anticonvulsivantes (como fenitoina) o barbitúricos (y posiblemente otros medicamentos que inducen las enzimas hepáticas) pueden reducir el efecto de la vitamina D3 por inactivación metabólica.

En caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, que disminuyen la eliminación urinaria de calcio, se recomienda el monitoreo de las concentraciones séricas de calcio.

El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D3.

En caso de tratamiento con medicamentos que contienen digitálicos y otros glicósidos cardiacos, la administración de vitamina D puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos (arritmia). Se requiere supervisión médica estricta, además de monitoreo de las concentraciones de calcio sérico y electrocardiográfico si fuere necesario.

Tratamiento simultáneo con resinas de intercambio iónico como la colestiramina, clorhidrato de colestipol, orlistat o laxantes como aceite de parafina pueden reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D.

El agente citotóxico actinomicina y agentes antifúngicos imidazólicos interfieren con la vitamina D inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxi vitamina D por la enzima renal 25-hidroxivitamina d-1- hidroxilasa.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología pediátrica:

- Prevención de deficiencia de vitamina D 0-1 año 25000 UI (1 ampolleta) cada 8 semanas
- Prevención de deficiencia de vitamina D 1-18 años 25000 UI (1 ampolleta) cada 6 semanas
- Tratamiento de deficiencia de vitamina D 0-18 años 25000 UI (1 ampolleta) cada 2 semanas por 6 semanas (seguida por una terapia de mantenimiento de 400-1000 UI/día).

Embarazo y lactancia:

- La formulación de alta concentración no está recomendada

Adultos:

- Prevención de deficiencia de vitamina D 25000 UI/mes (1 ampola), dosis más altas pueden ser requeridas en ciertas situaciones, ver abajo.
- Como complemento a la terapia específica para osteoporosis: 25000 UI/mes (1 ampola)

- Tratamientos de deficiencia de vitamina D (<25 ng/ml) 50000 UI/semana (2 ámpulas) por 6-8 semanas, seguido por una terapia de mantenimiento (1400-2000 UI/día puede ser requerido; mediciones de seguimiento de 25(OH)D deben realizarse aproximadamente tres o cuatro meses después de iniciar la terapia de mantenimiento para confirmar que los niveles objetivo se han logrado).

Algunas poblaciones están en alto riesgo de deficiencia de vitamina D, y pueden requerir dosis más altas y monitoreo sérico de 25(OH) D:

- Individuos institucionalizados u hospitalizados
- Individuos de piel oscura
- Individuos con exposición efectiva limitada al sol debido al uso de ropa protectora o al uso consistente de protectores solares
- Individuos obesos
- Pacientes evaluados por osteoporosis
- Uso de algunos medicamentos concomitantes (ejemplo; medicamentos anticonvulsivantes, glucocorticoides)
- Pacientes con malabsorción, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal y celiaquía.
- Aquellos tratados recientemente por deficiencia de vitamina d, y que requieren terapia de mantenimiento.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

Skelaxin no debe ser utilizado en combinación con calcio en pacientes con disfunción renal severa

Disfunción hepática:

No se requiere ajuste de la posología en pacientes con disfunción hepática.

Método de Administración:

Se debe recomendar a los pacientes tomar Skelaxin preferiblemente con los alimentos.

Administración en adultos:

El contenido de la ámpula debe ser vaciado en la boca y tomado oralmente, o en una cuchara y tomado oralmente. Skelaxin también puede ser tomado mezclando el contenido con un alimento frío o tibio inmediatamente antes del uso.

#### Administración en niños:

En niños, Skelaxin puede ser mezclado con una pequeña cantidad de alimento para niños, yogurt, leche, queso u otros productos lácteos. Se debe advertir a los padres no mezclar el producto en un biberón o un contenedor de alimentos blandos en caso de que el niño no consuma toda la porción, y no reciba la dosis completa. Los padres deben asegurar que los niños reciban la dosis completa. Para niños que no están siendo lactados, la dosis recomendada debe ser administrada con un alimento.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión SKELAXIN V1-2015

**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 ampolla contiene colecalciferol 25.000 IU

**Forma farmacéutica:** Solución oral

**Indicaciones:** Prevención y tratamiento de deficiencias de Vitamina D.

**Como coadyuvante a terapias específicas para osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de insuficiencia de vitamina D.**

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia(s) activa o a alguno de los excipientes.
- Hipercalcemia y/o hipercalciuria
- Nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis
- Disfunción renal severa
- Hipervitaminosis D

**Pseudohipoparatiroidismo ya que el requerimiento de Vitamina D puede reducirse debido a la fase de sensibilidad normal de la vitamina D, que implica el riesgo de una sobredosis prolongada. Se encuentran disponibles derivados de vitamina D mejor regulados para esto.**

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

**La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con disminución de la función renal y el efecto en los niveles de calcio y fosfato debe ser monitoreado. El riesgo de calcificación del tejido blando debe ser tenido en cuenta.**

**Se requiere precaución en pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares.**

**Skelaxin debe ser prescrito con precaución en pacientes con sarcoidosis, debido a un posible incremento en el metabolismo de la vitamina D en su forma activa. En estos pacientes los niveles del suero y el calcio urinario debe ser monitoreado.**

**Se deben hacer ajustes para la dosis total de vitamina D en casos asociados con tratamientos que contienen vitamina D, alimentos enriquecidos con vitamina D, casos que utilizan leche enriquecida con vitamina D, y los niveles de exposición al sol del paciente.**

**No existe una clara evidencia de causalidad entre el suplemento de vitamina D y los cálculos renales, pero el riesgo es probable, especialmente en el contexto de suplementación concomitante de calcio. Se debe considerar la necesidad de suplementos adicionales de calcio para cada paciente. Los suplementos de calcio deben ser administrados bajo estricta supervisión médica.**

**Se reportó que la administración oral de altas dosis de vitamina D (500,000 UI por un bolo único anual) resultaba en un riesgo aumentado de fracturas en ancianos, con el mayor aumento en los primeros 3 meses después de la dosificación.**

#### **Reacciones adversas:**

**Las reacciones adversas se enumeran a continuación, por órgano, clase y frecuencia.**

**Las frecuencias están definidas como:**

**Poco común (>1/1,000, <1/100) o rara (>1/10,000, <1/1,000).**

## Trastornos del metabolismo y nutricionales

### Poco comunes: Hipercalcemia e hipercalciuria

Trastornos de la piel y subcutáneos:  
Raros: prurito, rash y urticaria.

### Interacciones:

El uso concomitante de anticonvulsivantes (como fenitoina) o barbitúricos (y posiblemente otros medicamentos que inducen las enzimas hepáticas) pueden reducir el efecto de la vitamina D3 por inactivación metabólica.

En caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, que disminuyen la eliminación urinaria de calcio, se recomienda el monitoreo de las concentraciones séricas de calcio.

El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D3.

En caso de tratamiento con medicamentos que contienen digitálicos y otros glicósidos cardiacos, la administración de vitamina D puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos (arritmia). Se requiere supervisión médica estricta, además de monitoreo de las concentraciones de calcio sérico y electrocardiográfico si fuere necesario.

Tratamiento simultáneo con resinas de intercambio iónico como la colestiramina, clorhidrato de colestipol, orlistat o laxantes como aceite de parafina pueden reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D.

El agente citotóxico actinomicina y agentes antifúngicos imidazólicos interfieren con la vitamina D inhibiendo la conversión de 25-hidroxitamina D a 1,25-dihidroxi vitamina D por la enzima renal 25-hidroxitamina d-1- hidroxilasa.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología pediátrica:

- Prevención de deficiencia de vitamina D 0-1 año 25000 UI (1 ampolleta) cada 8 semanas
- Prevención de deficiencia de vitamina D 1-18 años 25000 UI (1 ampolleta) cada 6 semanas

- Tratamiento de deficiencia de vitamina D 0-18 años 25000 UI (1 ampolleta) cada 2 semanas por 6 semanas (seguida por una terapia de mantenimiento de 400-1000 UI/día).

#### Embarazo y lactancia:

- La formulación de alta concentración no está recomendada

#### Adultos:

- Prevención de deficiencia de vitamina D 25000 UI/mes (1 ampola), dosis más altas pueden ser requeridas en ciertas situaciones, ver abajo.
- Como complemento a la terapia específica para osteoporosis: 25000 UI/mes (1 ampola)
- Tratamientos de deficiencia de vitamina D (<25 ng/ml) 50000 UI/semana (2 ampulas) por 6-8 semanas, seguido por una terapia de mantenimiento (1400-2000 UI/día puede ser requerido; mediciones de seguimiento de 25(OH)D deben realizarse aproximadamente tres o cuatro meses después de iniciar la terapia de mantenimiento para confirmar que los niveles objetivo se han logrado).

Algunas poblaciones están en alto riesgo de deficiencia de vitamina D, y pueden requerir dosis más altas y monitoreo sérico de 25(OH) D:

- Individuos institucionalizados u hospitalizados
- Individuos de piel oscura
- Individuos con exposición efectiva limitada al sol debido al uso de ropa protectora o al uso consistente de protectores solares
- Individuos obesos
- Pacientes evaluados por osteoporosis
- Uso de algunos medicamentos concomitantes (ejemplo; medicamentos anticonvulsivantes, glucocorticoides)
- Pacientes con malabsorción, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal y celiaquía.
- Aquellos tratados recientemente por deficiencia de vitamina d, y que requieren terapia de mantenimiento.

#### Poblaciones especiales:

#### Disfunción renal:

**Skelaxin no debe ser utilizado en combinación con calcio en pacientes con disfunción renal severa**

**Disfunción hepática:**

No se requiere ajuste de la posología en pacientes con disfunción hepática.

**Método de Administración:**

Se debe recomendar a los pacientes tomar Skelaxin preferiblemente con los alimentos.

**Administración en adultos:**

El contenido de la ampula debe ser vaciado en la boca y tomado oralmente, o en una cuchara y tomado oralmente. Skelaxin también puede ser tomado mezclando el contenido con un alimento frío o tibio inmediatamente antes del uso.

**Administración en niños:**

En niños, Skelaxin puede ser mezclado con una pequeña cantidad de alimento para niños, yogurt, leche, queso u otros productos lácteos. Se debe advertir a los padres no mezclar el producto en un biberón o un contenedor de alimentos blandos en caso de que el niño no consuma toda la porción, y no reciba la dosis completa. Los padres deben asegurar que los niños reciban la dosis completa. Para niños que no están siendo lactados, la dosis recomendada debe ser administrada con un alimento.

**Vía de Administración: Oral****Condición de Venta: Venta con fórmula médica****Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Skelaxin V1-2015, 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.

**3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS****3.1.7.1. RETROMICINA LOCION**

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)



Expediente : 19943882  
 Radicado : 2014097447  
 Fecha : 2015-07-01

Composición: Cada 100 mL de loción contiene Ácido Retinoico 0.25 g + Eritromicina Base 4 g

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Tratamiento Tópico de acné vulgaris.

Contraindicaciones: Dermatitis Aguda, Eczema Agudo, Rosacea, Heridas abiertas o quemaduras de la piel.

Precauciones: Para uso externo exclusivamente

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre contraindicaciones, precauciones y advertencias e inclusión en normas farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica: 13.2.1.0.N20, con la siguiente información:

**Indicaciones:** Tratamiento tópico de acné vulgaris.

**Contraindicaciones:** Dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea, heridas abiertas o quemaduras de la piel. Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Embarazo. Lactancia.

**Precauciones y advertencias:** Para uso externo exclusivamente. Debido a la naturaleza inflamable del gel de eritromicina/tretinoína, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de llamas sin protección durante la aplicación e inmediatamente después del uso.

**Tolerabilidad local y reacciones fotoalérgicas:** La eritromicina y tretinoína se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de tolerabilidad locales o fotoalergia.

**Irritación:** Se debe evitar el contacto con la boca, los ojos, los labios, otras mucosas o áreas con la piel partida. En caso de que haya un contacto accidental, enjuague bien con agua. Se debe tener cuidado para no permitir que el medicamento se acumule en los pliegues cutáneos. Debido a la naturaleza irritante de la tretinoína, se debe tener cuidado al aplicarla en áreas sensibles de la piel, como el cuello, piel con abrasiones o eccematosa, o al tratar a pacientes con afecciones cutáneas inflamatorias que pueden coexistir con el acné; por ejemplo, rosácea o dermatitis perioral. Los tratamientos simultáneos tópicos contra el acné se deben usar con precaución, porque se podría producir un efecto irritante acumulativo. Si se produjera una irritación o dermatitis, se debe reducir la frecuencia de aplicación o interrumpa el tratamiento temporalmente y reanúdelo cuando la irritación haya remitido. El tratamiento se debe interrumpir si la irritación persiste. En pacientes cuya piel se haya sometido a procedimientos como la depilación, tratamientos capilares químicos, exfoliación química, dermoabrasión o resuperficialización facial con láser, se debe permitir que la piel se recupere antes de considerar la aplicación. En caso de quemadura solar, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

Los cosméticos que tienen un efecto desecante fuerte, incluidos los productos con altas concentraciones de alcohol y/o astringentes, o que tengan un posible efecto irritante, se deben utilizar con precaución, ya que se podría producir un efecto irritante acumulativo.

**Resistencia a la eritromicina:** El tratamiento del acné con antibióticos tópicos está relacionado con el desarrollo de resistencia a los fármacos antimicrobianos en *Propionibacterium acnés* y otras bacterias (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). El uso de eritromicina puede provocar el desarrollo de la resistencia en estos organismos. Si hay indicios de desarrollo de resistencia clínica durante el tratamiento (por ejemplo, mala respuesta o empeoramiento de la afección), se debe interrumpir el tratamiento de eritromicina y tretinoína.

**Resistencia cruzada:** Se puede presentar resistencia cruzada con otros antibióticos del grupo de los macrólidos y con la clindamicina.

**Colitis pseudomembranosa:** La eritromicina/tretinoína se deben usar con precaución en pacientes con o sin antecedentes de enteritis regional, colitis ulcerosa, colitis asociada con antibióticos (incluida la colitis pseudomembranosa).

Se ha presentado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y su gravedad puede ir de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que padezcan diarrea durante o después

del uso de antibióticos. Si bien es poco probable que esto ocurra con eritromicina de aplicación tópica, en caso de diarrea prolongada o significativa, o de que el paciente experimente calambres abdominales, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento y el paciente se debe examinar más.

**Sensibilidad a la luz solar y exposición al medio ambiente:** Puesto que la tretinoína puede causar un aumento de la sensibilidad a la luz solar, no se deben usar lámparas de bronceado, y se debe evitar o minimizar la exposición deliberada o prolongada a la luz solar. Cuando no se pueda evitar la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un producto de filtro solar de amplio espectro (que proteja contra los rayos UVA y UVB) y ropa protectora. Debido a la capacidad de fotosensibilidad, que ocasiona un mayor riesgo de quemaduras solares, la eritromicina/tretinoína se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de piel.

Si un paciente tiene quemaduras de sol, se debe dejar que estas se resuelvan antes del uso de la eritromicina/tretinoína. El clima extremo, como el viento o el frío, puede ser más irritante para los pacientes que utilizan productos que contienen tretinoína.

#### Dosificación:

##### Adultos y adolescentes:

Lávese la piel con cuidado con un limpiador suave y séquese completamente. Aplique eritromicina/tretinoína en una capa delgada sobre toda el área afectada una vez al día por la noche. Evite el contacto con los ojos, los labios y otras mucosas. Las manos se deben lavar después de cada aplicación. Podrían pasar hasta 3 semanas antes de que se observen resultados terapéuticos. La aplicación excesiva no mejorará la eficacia, y puede aumentar el riesgo de irritación de la piel.

Si se presentara una irritación excesiva, (enrojecimiento, descamación o molestias), los pacientes pueden utilizar un humectante conforme sea necesario, y deben reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir el tratamiento temporalmente. La frecuencia normal de aplicación se debe reanudar una vez que la irritación remita. El tratamiento se debe interrumpir si la irritación persiste. No se ha establecido la eficacia para frecuencias de administración de menos de una vez al día. La eficacia y la seguridad de la eritromicina/tretinoína no se han estudiado durante más de 9 semanas en ensayos clínicos de acné común. Quien realiza la prescripción debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento durante

más de 9 semanas de uso ininterrumpido, tomando en cuenta el aumento del riesgo de resistencia a los fármacos antimicrobianos.

**Niños:** La seguridad y la eficacia de la eritromicina/tretinoína no se han establecido en niños menores de 12 años; por lo tanto, no se recomienda el uso de eritromicina/tretinoína en esta población.

**Ancianos:** No hay recomendaciones específicas para el uso en ancianos.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis. Debido a la baja absorción sistémica de la eritromicina/tretinoína después de la aplicación tópica, no se espera que la insuficiencia renal provoque una exposición sistémica de importancia clínica.

**Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis. Debido a la baja absorción sistémica de la eritromicina y tretinoína después de la aplicación tópica, no se espera que la insuficiencia hepática provoque una exposición sistémica de importancia clínica.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones locales más frecuentes son: sequedad o descamación cutánea, quemaduras, prurito, ardor, eritema local severo, edema, ampollas, hipo e hiperpigmentación pasajera. Fotosensibilidad. Estas reacciones disminuyen conforme se continúa el tratamiento. El uso a largo plazo que contenga eritromicina raramente puede ocasionar foliiculitis por gram negativos. En caso de presentarse debe suspenderse y continuar con monoterapia sin antibiótico.

**Interacciones:** Se debe evitar el uso concomitante con medicaciones tópicas. Productos con efecto abrasivo, desecante o descamante (especialmente los que contienen alcohol, cal o aromas), jabones, champús, tratamientos permanentes, cremas depilatorias, o cualquier procedimiento que pueda irritar la piel. Cualquier tratamiento debe ser vigilado por médico tratante.

No aplicar si se están tomando medicamentos fotosensibilizantes (como Tiazidas, Tetraciclinas, Fluroquinolonas, Fenotiazidas, Sulfonamidas) debido a la posibilidad de aumento de la toxicidad. Se deberá tener especial precaución cuando se empleen preparados que contengan un agente con acción peeling (por ejemplo peróxido de benzoilo).

**Condición de venta: Con fórmula facultativa.**

**Vía de administración: Tópico.**

**Esta información aplica a todos los productos con esta misma composición en loción, gel y crema.**

### 3.1.7.2. PACIDOX SUSPENSION

Expediente : 19945435  
 Radicado : 2014020682  
 Fecha : 2014/02/25  
 Interesado : Laboratorios Etic

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Gel hidróxido de aluminio coloidal 80%, 4,0 g + gel hidróxido de magnesio coloidal 30% 2,0 g + simeticona 30% 0,6g.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiácido, anti flatulento

Contraindicaciones: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, pudiendo causar depresión del S.N.C. no se debe administrar con tetraciclinas.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, incluir en norma farmacológica el producto de la referencia y conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones y advertencias, ya que 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. 2014020682 del 25/02/2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica: 8.1.1.0.N20, con la siguiente información:

**Indicaciones: Antiácido, antifatulento.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los antiácidos y/o a la simeticona. Insuficiencia renal severa, litiasis de vías urinarias, aclorhidria y alcalosis metabólica. Hemorragia de vías digestivas. Uso concomitante de tetraciclinas.

**Precauciones y Advertencias:** Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal por riesgo de hipermagnesemia. Los antiácidos pueden disminuir la absorción de algunos medicamentos como: tetraciclinas, quinolonas, propanolol, atenolol, captopril, ranitidina, famotidina y ácido acetil salicílico, por lo que no deben administrarse en concomitancia. Por el contenido de magnesio puede generar diarrea y potencialmente deshidratación, no debe administrarse en pacientes con diarrea crónica.

**Embarazo y lactancia:** no se han realizado estudios en pacientes en embarazo. Existen reportes de hipermagnesemia e hiperreflexia tendinosa en neonatos de madres que consumieron antiácidos en grandes cantidades. Las dosis excretadas en leche materna no originan efectos en el neonato.

**Dosificación:** Lactantes y niños hasta 3 años:  $\frac{1}{4}$  de cucharadita (1.25 ml) a  $\frac{1}{2}$  cucharadita (2.5 ml) tres veces al día.

De 3 a 6 años:  $\frac{1}{2}$  cucharadita (2.5 ml) a 1 cucharadita (5 ml) tres veces al día.

De 6 a 12 años: 1 cucharadita (5 ml) a 2 cucharaditas (10 ml) tres veces al día.

Mayores de 12 años y adultos: 2 cucharaditas (10ml) a 2 cucharaditas (15ml) tres veces al día. Después de alimentos principales.

**Reacciones adversas:** Se han reportado casos de retención hídrica que puede agravar la falla cardiaca congestiva, encefalopatía, hipercalcemia, hipermagnesemia, hiperosmolaridad por sobredosis, hipofosfatemia, constipación, diarrea, con sobredosis, obstrucción intestinal u bezoar, hipergastrinemia, nefrotoxicidad, urolitiasis, rash cutáneo, inducción de raquitismo y osteomalacia. En caso de sobredosis puede presentar toxicidad por aluminio.

**Interacciones:** el uso concomitante de antiácidos puede interferir con la absorción de acetaminofén, alendronato, alopurino, ácido acetil salicílico, subcitrato de bismuto, captopril, celecoxib, clorpromazina, clorpropamida, cimetidina, ranitidina, digoxina, famotidina, fexofenadina, isoniaxida, ketoconazol, levotiroxina, ácido nalidixico, warfarina, hierro, teofilina, quinolonsa, benzodiazepinas, indometacina, vitamina A, prednisona, procainamida, atenolol, metoprolol, fenitoina, sucralfate, y tetraciclinas. La administración conjunta de antiácidos que contienen aluminio y ácido ascórbico, puede incrementar la absorción del aluminio, pudiendo

desencadenar toxicidad por aluminio. Se pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, celecoxib y la biodisponibilidad de lansoprazol y propanolol. El uso concomitante de hidróxido de magnesio y ácido mefenámico puede incrementar el riesgo de efectos adversos derivados de ácido mefenámico, el uso concomitante con tiazidas puede generar hipercalcemia debido a una disminución de excreción renal de calcio.

**Alteraciones en resultados de pruebas de laboratorio:** Hidróxido de aluminio y magnesio pueden antagonizar el efecto de la pentagastrina e histamina en el test de evaluación de la secreción ácida gástrica. Pueden incrementarse las concentraciones séricas de gastrina u también pueden elevarse el pH sistémico y urinario. El hidróxido de aluminio puede interferir en la evaluación del divertículo de Meckel, debido a la captación de pertecnetato marcado con Tc 99m e interferir con la captación del tecnecio 99 pirofosfato en la evaluación esquelética. También puede disminuir las concentraciones séricas de fosfato.

**Condicion de venta:** Con fórmula facultativa.

**Vía de administración:** Oral.

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.1.9.1. LIBERTRIM® SDP

Expediente : 20008488  
 Radicado : 2014121458 2014109377  
 Fecha : 25/02/2014 – 2015/07/27  
 Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene trimebutina 2 g y simeticona 2 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia. Evítese su uso en lactantes.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 09 de 2014 numeral 3.3.2 en lo que se refiere a la dosificación y las contraindicaciones para el producto de la referencia.

Posología del producto: Se propone el siguiente esquema posológico, basado en una dosis ponderal de trimebutina: 12 mg x kg x día dividido en tres tomas. Queda a criterio médico el modificar la dosis sugerida, dependiendo de la indicación terapéutica. Su uso solo está indicado para mayores de 4 años.

Cada mililitro de suspensión contiene 20 mg de Trimebutina.

| Peso    | Equivalente en mL   |
|---------|---------------------|
| 10.0 kg | 2.0 mL cada 8 horas |
| 10.5 kg | 2.1 mL cada 8 horas |
| 11.0 kg | 2.2 mL cada 8 horas |
| 11.5 kg | 2.3 mL cada 8 horas |
| 12.0 kg | 2.4 mL cada 8 horas |
| 12.5 kg | 2.5 mL cada 8 horas |
| 13.0 kg | 2.6 mL cada 8 horas |
| 13.5 kg | 2.7 mL cada 8 horas |
| 14.0 kg | 2.8 mL cada 8 horas |
| 14.5 kg | 2.9 mL cada 8 horas |
| 15.0 kg | 3.0 mL cada 8 horas |
| 15.5 kg | 3.1 mL cada 8 horas |
| 16.0 kg | 3.2 mL cada 8 horas |

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia. No se administre a menores de 4 años.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

**Nuevas contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia. No se administre a menores de 4 años.

**Nueva Dosificación:** Se propone el siguiente esquema posológico, basado en una dosis ponderal de trimebutina: 12 mg x kg x día dividido en tres tomas. Queda a criterio médico el modificar la dosis sugerida, dependiendo de la indicación terapéutica. Su uso solo está indicado para mayores de 4 años.

| Peso    | Equivalente en mL   |
|---------|---------------------|
| 14.0 kg | 2.8 mL cada 8 horas |
| 14.5 kg | 2.9 mL cada 8 horas |
| 15.0 kg | 3.0 mL cada 8 horas |
| 15.5 kg | 3.1 mL cada 8 horas |
| 16.0 kg | 3.2 mL cada 8 horas |

### 3.1.9.2. UPLYSO® 200 U POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Expediente : 20052413  
 Radicado : 2014134726 - 2015006590  
 Fecha : 2014/10/17 – 2015/08/03  
 Interesado : Pfizer S.A.S.  
 Fabricante : Wasserburger Arzneimittelwerk

Composición: Cada vial (ampolla) contiene taliglucerasa alfa 212 U equivalente a 200 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas severas a taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes

El interesado da respuesta a lo solicita por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 06 de 2015 en el numeral 3.1.9.4 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 la modificación de grupo etario para el producto de la referencia, así:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones

#### **Nueva Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con Taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliaria bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones.

#### **Posología:**

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar ó disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

#### **Pacientes adultos:**

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de Taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg-69 unidades/kg cada dos semanas.

Los pacientes adultos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

#### **Pacientes pediátricos:**

La dosis inicial de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/Kg y 60 unidades/Kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han

evaluado dosis que varían entre 26 unidades/Kg a 69 unidades/Kg cada dos semanas

Los pacientes pediátricos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

#### Nuevas Indicaciones:

##### Indicación para adultos:

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

##### Indicación pediátrica:

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

En cuanto al inserto y la Información para prescribir la Sala recomienda negarlos por cuanto no retira la frase: *"Los pacientes pediátricos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa"*. Por cuanto la Sala no la considera pertinente dado que puede inducir el reemplazo de un medicamento sin evaluarse adecuadamente.

### 3.1.9.3. INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249  
 Radicado : 2015098945  
 Fecha : 2015/08/  
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A

Composición: cada 0.5 ml. contiene:

*Toxide pertussis* (pt), 25,00mcg, *Hemaglutinina filamentosa* (FHA), 25,00mcg, pertactina (proteína de la membrana externa 69 Kda – 69K) 8,00mcg, *Toxide difterico* (DT) no menos de 30,00 IU, *Toxide tetánico* (t), no menos de 40,00 iu, virus de polio inactivado tipo 1, unidades de antígeno D 40,00, virus de polio inactivado tipo 2, unidades de

antígeno d 8,00 u, Virus de polio inactivado tipo 3, unidades de antígeno D 32,00 u, conjugado de polisacárido capsular (PRP) de *Haemophilus influenzae* tipo B y Toxoide tetánico de 30 a 50,00mcg correspondiente a 10,00mcg de polisacárido capsular purificado de HIB

Forma farmacéutica:

Indicaciones: inmunización activa de lactantes desde la edad de dos (2) meses, contra difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo B.

También está indicado para dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos DPT, polio y HIB.

Contraindicaciones: el producto no se debe administrar a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan demostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada hib. Niños que han experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a la administración de una vacuna que contenga pertussis.

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 posología y otros en caso de sobredosificación
- Inserto versión GDS012/IPI07 del 13 de enero de 2015
- IPP versión GDS012/IPI07 del 13 de Enero de 2015

Nueva Dosificación

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

*Infanrix™-IPV+Hib* se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

*Infanrix™-IPV+Hib* se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos

#### Sobredosis

Se informaron algunos casos de sobredosis durante los estudios de vigilancia tras la comercialización. Los efectos adversos, cuando se informaron después de una sobredosis, fueron similares a aquellos observados después de la administración de la dosis recomendada de *Infanrix-IPV+Hib*

**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, quedando así:

- **Modificación de posología y otros en caso de sobredosificación**
- **Inserto versión GDS012/IPI07 del 13 de enero de 2015**
- **IPP versión GDS012/IPI07 del 13 de Enero de 2015**

#### Nueva Dosificación

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

#### Método de administración

*Infanrix™-IPV+Hib* se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

*Infanrix™-IPV+Hib* se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos

## Sobredosis

**Se informaron algunos casos de sobredosis durante los estudios de vigilancia tras la comercialización. Los efectos adversos, cuando se informaron después de una sobredosis, fueron similares a aquellos observados después de la administración de la dosis recomendada de Infanrix-IPV+Hib**

### 3.1.9.4. ADVIL CHILDREN SUSPENSION ORAL PARA NIÑOS

Expediente : 227672  
 Radicado : 2015100052  
 Fecha : 2015/08/05  
 Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada 5 mL de suspensión Oral contiene: ibuprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: suspensión Oral

Indicaciones: analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: o hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.

- Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros aines, bronco espasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.
- Disfunción hepática severa.
- No administrar durante el tercer trimestre del 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:

- Modificación dosificación
- Documento Local de Producto - Resumen de las características del producto (SPC)

Nueva dosificación:

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

| Peso (Kg)                | Edad          | Dosis            |
|--------------------------|---------------|------------------|
| <b>6 meses a 2 años</b>  |               |                  |
| 5-7                      | 6 a 11 meses  | 2.5 mL (50 mg)   |
| 8-11                     | 12 a 24 meses | 3.75 mL (75 mg)  |
| <b>Mayores de 2 años</b> |               |                  |
| 12-15                    | 2-3 años      | 5 mL (100 mg)    |
| 16-21                    | 4-5 años      | 7.5 mL (150 mg)  |
| 22-26                    | 6-8 años      | 10 mL (200 mg)   |
| 27-32                    | 9-10 años     | 12.5 mL (250 mg) |
| 33-43                    | 11-12 años    | 15 mL (300 mg)   |

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio).

No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico.

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

- **Modificación dosificación**
- **Documento Local de Producto - Resumen de las características del producto (SPC)**

**Nueva dosificación:**

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

| Peso (Kg)                | Edad          | Dosis            |
|--------------------------|---------------|------------------|
| <b>6 meses a 2 años</b>  |               |                  |
| 5-7                      | 6 a 11 meses  | 2.5 mL (50 mg)   |
| 8-11                     | 12 a 24 meses | 3.75 mL (75 mg)  |
| <b>Mayores de 2 años</b> |               |                  |
| 12-15                    | 2-3 años      | 5 mL (100 mg)    |
| 16-21                    | 4-5 años      | 7.5 mL (150 mg)  |
| 22-26                    | 6-8 años      | 10 mL (200 mg)   |
| 27-32                    | 9-10 años     | 12.5 mL (250 mg) |

|              |                   |                       |
|--------------|-------------------|-----------------------|
| <b>33-43</b> | <b>11-12 años</b> | <b>15 mL (300 mg)</b> |
|--------------|-------------------|-----------------------|

**Las dosis se pueden repetir cada 8 horas. No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico.**

**3.1.9.5. GLUCOPHAGE XR 750 mg/ GLUCOPHAGE XR 1000 mg/  
GLUCOPHAGE XR 500 mg**

Expediente : 19941292/ 19983328/ 20004233

Radicado : 2014169100 – 2014169102 - 2014169099 – 2015005258 – 2015005259 - 2015008217

Fecha : 2015/08/19

Interesado : Merck S.A. Colombia

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Metformina clorhidrato 500 mg - Cada tableta de liberación prolongada contiene Metformina clorhidrato 750 mg - Cada tableta de liberación prolongada contiene Metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. El glucophage xr puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes. Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL/minuto). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados. Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock. O cirugía mayor electiva. Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 03 de 2015 numeral 3.1.9.7 para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología

- Modificación de indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Aprobación de IPP Información para prescribir basada en el CCDS versión 6.0 del 29 octubre 2014

### Nueva Dosificación

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

### Glucophage® XR 500

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 es un comprimido una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 4 comprimidos al día.
- Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta 2000 mg una vez al día. Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden pasar a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata a una dosis mayor a 2000 mg al día, el cambio a metformina clorhidrato de liberación prolongada no es recomendable.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 500 con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Monoterapia en la indicación de prediabetes

### Glucophage® XR 500

La dosis habitual es de 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

## Combinación con insulina

### Glucophage® XR 500

La Metformina y la insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE® XR 500 es un comprimido una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

### Glucophage® XR 750

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 es un comprimido una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar de la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos al día. Si no se alcanza un control glicémico con 2 comprimidos una vez al día de Glucophage® XR 750, Glucophage® XR 750 puede incrementarse a un máximo de 3 comprimidos por día.
- Si no se logra el control glicémico con 3 comprimidos una vez al día de Glucophage® XR 750, debe cambiarse los pacientes a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg diariamente.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial de Glucophage® XR 750 equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata con una dosis mayor a 2000 mg al día, no se recomienda el cambio a Glucophage® XR de liberación prolongada.
- Si se pretende cambiarse de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 750 a la misma dosis que la indicada anteriormente.

Monoterapia en la indicación de prediabetes

### Glucophage® XR 750

La dosis habitual es 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento

## Combinación con insulina

### Glucophage® XR 750

Se pueden usar Metformina e insulina en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE® XR 750 es de un comprimido una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

### Glucophage® XR 1000

- Glucophage® XR 1000 mg debe administrarse una vez al día en la comida de la tarde a una dosis máxima recomendada de 2 comprimidos por día.
- Glucophage® XR 1000 mg tiene el propósito de ser terapia de mantenimiento para pacientes tratados ya sea con 1000 mg ó 2000 mg de metformina clorhidrato. Cuando se realiza un cambio, la dosis diaria de Glucophage® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.
- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis mayor de 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage® XR.
- Para pacientes que toman metformina clorhidrato por primera vez la dosis habitual de inicio Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día administrada en la comida de la tarde. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa sanguínea. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiar a metformina clorhidrato de liberación inmediata estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En caso de cambiar de agente antidiabético, se debe iniciar un ajuste de dosis con Glucophage® XR 500 mg antes de cambiar a Glucophage® XR 1000 mg como se indica anteriormente.

Monoterapia en la indicación prediabetes

### Glucophage® XR 1000

La dosis habitual es de 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

## Combinación con insulina

### Glucophage® XR 1000

Metformina clorhidrato e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de dosis, debe considerarse el cambio a GLUCOPHAGE® XR 1000 mg.

### Pacientes pediátricos

En ausencia de datos, no se recomienda usar Glucophage® XR en niños.

### Pacientes con insuficiencia renal

La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina o velocidad de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 mL/min) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

- En los pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 45 y 59 ml/min: la dosis inicial es de 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día. La función renal debe ser monitoreada de cerca (cada 3-6 meses).
- Pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 ml/min: no se recomienda iniciar un tratamiento con metformina clorhidrato, aunque la metformina se puede mantener en pacientes ya tratados, siempre que la dosis diaria máxima no sea superior a 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca cada 3 meses.

Si el aclaramiento de creatinina o GFR cae por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con metformina.

### Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

### Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina o GFR  $\geq 45$  ml / min sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con una GFR  $<45$  ml/ min o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con una GFR  $<60$  ml/ min deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración del contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

### Nuevas Indicaciones

- \* Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes no insulino-dependiente), particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para obtener un control adecuado de glicemia.
  - en adultos, Glucophage® XR puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes orales antidiabéticos o con insulina.
- \* Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con Clorhidrato de metformina de liberación inmediata como tratamiento de primera línea, tras el fracaso de la dieta.
- \* Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes y con al menos un factor de riesgo adicional en los cuales las modificaciones de estilo de vida por sí solos no han logrado alcanzar un control adecuado de glicemia.
- \* Coadyuvante del síndrome del ovario poliquístico.

### Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o GFR  $<30$  ml / min).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock,
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR <45 ml / min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o GFR <60 ml / min para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

## Nuevas Advertencias y Precauciones

### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal. Es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

### Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación

lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

### Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o GFR se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 ml/min y en sujetos de edad avanzada.
- Por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 ml/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <45 ml/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 ml / min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un NSAID. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

### Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

- Las cubiertas externas de los comprimidos pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

**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.

**3.1.9.6. GLUCOPHAGE 500 mg TABLETAS  
GLUCOPHAGE 850 mg TABLETAS  
GLUCOPHAGE 1000 mg TABLETAS**

Expediente : 59501 – 59502- 19926882  
Radicado : 2014169656 – 2014169650- 2014169653  
Fecha : 2015/08/11  
Interesado : Merck S.A. Colombia

Composición: Cada tableta contiene Metformina clorhidrato 500 mg – Cada tableta contiene metformina clorhidrato 850 mg – cada tableta contiene metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. 2. coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes, cetoacidosis diabética, pre-coma diabético, insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto), condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, choque, administración intravascular de materiales de contraste yodados, enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardiaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock, cirugía mayor electiva, insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 03 de 2015 numeral 3.1.9.8 para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de la dosis
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Información para prescribir basada en el CCDS versión 6.0 del 29 octubre 2014

### Nueva Dosificación

Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000 mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente

Monoterapia en la indicación de prediabetes

La dosis usual es 1000 a 1700 mg de metformina clorhidrato por día, dividida en dos dosis administradas durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

### Combinación con insulina

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 o 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

### Pacientes pediátricos

Glucophage® se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal

- La metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina o velocidad de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 ml/min) solo en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes en la dosis:
- Los pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 45 y 59 ml/min: la dosis inicial es 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es 1000 mg al día, administrada en 2 tomas. La función renal se debe monitorear de cerca (cada 3-6 meses).
- Pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 ml/min: no se recomienda iniciar con metformina clorhidrato, pero la metformina se puede mantener en pacientes ya tratados, siempre que la dosis diaria máxima no sea superior a 1000 mg. La función renal se debe monitorear de cerca cada 3 meses.

Si el aclaramiento de creatinina o GFR cae por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

### Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina o GFR  $\geq 45$  ml/min sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con una GFR  $< 45$  ml/min o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con una GFR  $< 60$  ml/min deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe

probarse 48h después de la administración del contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

### Nuevas Indicaciones

“•Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes no insulino-dependiente), particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para obtener un control adecuado de glicemia.

\* En adultos, Glucophage® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes orales antidiabéticos o con insulina.

\* En niños a partir de los 10 años de edad y adolescentes, Glucophage® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con insulina.

\* Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con Clorhidrato de metformina de liberación inmediata como tratamiento de primera línea, tras el fracaso de la dieta.

• Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes y con al menos un factor de riesgo adicional en los cuales las modificaciones de estilo de vida por sí solos no han logrado alcanzar un control adecuado de glicemia.

• Coadyuvante del síndrome del ovario poliquístico.

**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.

### 3.1.9.7. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870  
 Radicado : 2015007735 / 2015038896  
 Fecha : 2015/01/27 / 30/03/2015  
 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 para prescribir versión 4.0
- Inserto 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 |
|  | $\geq 600$ 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)".

El interesado presenta alcance mediante radicado 2015038896 del 03/03/2015, en el sentido de aclarar que la que la solicitud realizada en la radicación inicial consiste en la aprobación de la información para prescribir e inserto versión 4.0 y de la posológica del producto para pacientes pediátricos con HPN.

Dicha solicitud se encuentra incluida en los siguientes folios:

- Información para prescribir, versión 4.0 – folios 102 -134
- Presentación clínica – paginas 136-149
- Resumen de farmacología clínica – paginas 205 – 217
- Resumen de Eficacia Clínica – paginas 243 – 261
- Resumen de Seguridad Clínica – paginas 346 – 365
- Population PK Analysis of Eculizumab to Support Harmonisation of Paediatric PNH Dosing to the Current Paediatric aHUS Dosing Recommendation – paginas 498 – 511

Adicionalmente aclaran que ola información clínica de 2 años, correspondiente a los estudios C08-002A/B y C08003A/B e información clínica de los estudios C10-003 y C10-004 en pacientes con "Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA)"

**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:

**- 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                     |

#### Monitorización del tratamiento:

Los pacientes SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Se recomienda el tratamiento con Soliris de por vida, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

#### Población de edad avanzada:

Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 4.0 y el inserto versión 4.0. para el producto de la rederencia.

### 3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### 3.1.11.1. GESTAGENO®100mg CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Expediente : 20077105  
 Radicado : 2014058490  
 Fecha : 2015/07/22  
 Interesado : Exeltis S. A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene progesterona 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Trastornos del ciclo como amenorrea secundaria, poli menorrea, oligomenorrea, sangrado irregular. Síndrome de tensión premenstrual; terapia de reemplazo hormonal (THR), uso concomitante con estrógeno. Amenaza de aborto por insuficiencia lútea, aborto recurrente, riesgo de parto prematuro, ciclos estimulados para fertilización asistida, infertilidad por anovulación, programas de ovo donación. Prueba de progesterona.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la progesterona o sus ingredientes. Las cápsulas de progesterona contienen aceite de maní y nunca deben ser usadas por pacientes alérgicas. Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral, o pacientes con una historia pasada con estas condiciones. Disfunción o enfermedad hepática severa. Malignidad sospechada o conocida en senos u órganos genitales. Sangrado vaginal no diagnosticado. Aborto provocado.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos a petición del interesado mediante escrito No.2015045140 del 14/04/2015 (alcance al radicado) solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de la aprobación de las dos vías de administración: vía oral y vía vaginal para el producto de la referencia (se adjuntan soportes de los cuales se aclara que en el caso del concepto del Acta 16/2006 num.2.11.7, este no se ha acogido por resolución para ese producto y en el caso del concepto del Acta 14/2006 num.2.3.1 corresponde a otra concentración).

Adicionalmente, solicita aclaración respecto a la aprobación del inserto versión 1 de Marzo de 2014 y la información para prescribir versión 1 de Marzo de 2014 del producto de la referencia, toda vez que siendo los mismos que los solicitados para el producto

Gestageno® 200mg cápsulas de gelatina blanda (radicado 2014058483, expediente: 20077103) para los primeros se recomendó su aprobación de acuerdo al Acta 4/2015 numeral 3.13.12. y para los segundos se solicitaron ajustes de acuerdo al Acta 9/2015 numeral 3.13.36. Se adjunta nuevamente el inserto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar las indicaciones y dosificación para las dos vías de administración en las concentraciones de 100 y 200 mg

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. VERAPAMILO 120 mg TABLETAS RECUBIERTAS - VERAPAMILO 80mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20096175  
 Radicado : 2015097799  
 Fecha : 2015/07/30  
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A  
 Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia - Cali-Valle

Composición Cada Tableta contiene Verapamilo Clohidrato 120mg., C.S.P cada Tableta contiene Verapamilo Clohidrato 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiaginoso, antiarritmico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Verapamilo, shock cardiogenico, infarto cardiaco agudo, bloqueo cardiaco, bradicardia o hipotensión. Adminístrese con precaución en pacientes que estén recibiendo digitalicos.

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.

Estudio de Biodisponibilidad Relativa, abierto, aleatorizado, cruzado, en dos periodos, investigación en participantes sanos, sexo masculino y femenino en condiciones de

ayuno , entre dos formulaciones con contenido de Verapamilo Clorhidrato recubierto de 120mg de Sanofi Aventos de Colombia ( Medicamento Test) versus Isoptin®, comprimido recubierto de 120mg de Abbott Arzneimittel GMBH (Medicamento de referencia)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar porque el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  se sale del intervalo establecido (80-125%). Es necesario tener en cuenta que aun cuando es posible ampliar el intervalo para fármacos de alta variabilidad, esto no puede ser demostrado por medio de un diseño cruzado 2x2

### 3.2.2. ACIZAN 500mg TABLETAS RECUBIERTAS ACIZAN 1000mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20087493 - 20087268  
 Radicado : 2014168556 – 2014170100 – 2015096970 - 2015100029  
 Fecha : 2015/07/30  
 Interesado : Altea Farmacéutica S.A.  
 Fabricante : West Pharma- Produções de Especialidades Farmaceuticas,S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam - Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. en el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Embarazo y lactancia. Los niños menores de 4 años. Ideas de auto-lesión o suicidio.

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

- Aprobación estudios farmacocinéticos y perfiles de disolución para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto realizado para la concentración de 1000 mg frente al producto Keppra de GlaxoSmithKline S.A. y los perfiles de disolución para la concentración de 500 mg.

### 3.2.3. PENTOFILINA 400 mg

Expediente : 19952616  
 Radicado : 2015100334  
 Fecha : 2015/08/  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A  
 Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Pentoxifilina 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta Cubierta de Liberación Prolongada

Indicaciones: Vasodilatador Periférico.

Contraindicaciones: Infarto agudo de miocardio, hemorragia severa, embarazo, hipersensibilidad al medicamento, úsese con precaución en pacientes hipotensos o que estén recibiendo agentes antihipertensivos en enfermedad coronaria severa, y pacientes diabéticos, en la promoción médica debe advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

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

- Aprobación estudios farmacocinéticos

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado de presentar estudios de bioequivalencia in vivo frente a un producto de referencia, teniendo en cuenta que es un producto de liberación modificada.

### 3.2.4. EMNORM ER 1000mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20089517  
 Radicado : 2015020150  
 Fecha : 20/02/2015  
 Interesado : Ipca Laboratories Limited  
 Fabricante : Ipca Laboratories Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de metformina

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Metformina clorhidrato tabletas de liberación prolongada, como monoterapia, está indicada como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. La metformina clorhidrato tabletas de liberación prolongada está indicada en pacientes de 17 o más años de edad. Puede utilizarse concomitante con una glitazona o sulfonilurea o insulina para mejorar el control glucémico en adultos (17 o más años de edad).

Contraindicaciones: Metformina clorhidrato tabletas de liberación prolongada está contraindicada en pacientes con:

1. Enfermedad renal o disfunción renal (por ejemplo, como lo sugieren las concentraciones de creatinina sérica > 1,5 mg/dL [hombres], > 1,4 mg/dL [mujeres] o depuración de creatinina anormal) que puede también resultar de condiciones tales como colapso cardiovascular (choque), infarto agudo de miocardio y septicemia.
2. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico.
3. Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.
4. Hipersensibilidad conocida a metformina clorhidrato.
5. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida cetoacidosis diabética, con o sin coma.

La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina. No debe utilizarse cuando los siguientes problemas médicos existen: quemaduras severas, acidosis significativa, cirugía mayor, trauma severo, infecciones o cualquier condición que produzca fluctuaciones severas de la glucosa o en las que las necesidades de insulina cambian

rápidamente. Metformina clorhidrato tabletas de liberación prolongada deberá interrumpirse temporalmente en los pacientes que se sometan a estudios radiológicos que incluyan la administración intravascular de materiales de contraste yodados, debido a que la utilización de estos productos puede conllevar a alteración aguda de la función renal

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 10 de 2015 numeral 3.2.4 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Los estudios farmacocinéticos e inclusión en normas farmacológicas del producto Metformina 1000mg tabletas de Liberación prolongada

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 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 Glucophage de Merck S.A.**

### 3.2.5. METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

Expediente : 19944665  
 Radicado : 2014142585  
 Fecha : 2014/10/31  
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850mg de Metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

1. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea.
2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
3. Coadyuvante del síndrome de ovario poli-quístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Grave desestabilización de la diabetes, ya sea con pre-coma o cetoacidosis. No está indicado en el tratamiento del coma diabético ni de la diabetes juvenil. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL / min). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función

renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados. Enfermedad que pueda causar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, insuficiencia respiratoria). Alcoholismo crónico, agudo o consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Cirugía mayor electiva. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática y/o cardiovascular. Anorexia, náusea y diarrea.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles de disolución allegados mediante radicado No 2015089946 del 14/07/2015.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos frente al producto de referencia, a los 3pHs y anexando la validación de la metodología analítica completa incluyendo selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro, estabilidad, entre otros.

### 3.2.6. CARDIOSOL 60 mg

Expediente : 19938610  
 Radicado : 2013106540  
 Fecha : 2013/09/19  
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada Nifedipina 60mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Angor pectoris crónico, angina vaso espástica, hipertensión. Anti anginoso, antihipertensivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Embarazo, lactancia. Shock cardiocirculatorio. Hipertensión severa. La relación riesgo-beneficio se evaluará en presencia de estenosis aórtica severa, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática o renal e hipotensión leve o moderada.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de perfiles de disolución del producto Cardiosol 60 mg. Esto dando respuesta al requerimiento emitido por la Comisión Revisora en el acta 18 del 08, 09, 10 y 11 de Septiembre de 2014 numeral 3.2.8. Que dice:

"Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica empleada en el estudio presentado.

Adicionalmente, se deben presentar perfiles de disolución a los 3 pHs recomendados (1,2, 4,5 y 6,8), y especificar el tamaño de lote."

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

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.3.1. ADCETRIS

Expediente : 20058697  
 Radicado : 2015094882  
 Fecha : 2015/07/28  
 Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial de Brentuximab vedotin 50 mg

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Contraindicaciones: está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones:

- Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).
- Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas
- Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-Johnson síndrome
- Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en 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:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Inserto e IPP Inserto CCDS 4.0 IPP CCDS 4.0

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Nuevas Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Casos de toxicidad pulmonar han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Síndrome de lisis tumoral.

Pancreatitis aguda

Neuropatía periférica

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada ( $\geq 1$  semana)

Síndrome Stevens-Johnson y Necrosis tóxica epidérmica

Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda esperar los resultados del estudio clínico en curso para contar con datos maduros sobre supervivencia global, lo anterior teniendo en cuenta la población que puede verse beneficiada con el producto en cuestión para determinar su real utilidad en la indicación propuesta.

En cuanto a las Contraindicaciones, precauciones y advertencias, la Sala recomienda aprobar las modificaciones propuestas:

**Nuevas Contraindicaciones:**

Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

**Nuevas Precauciones y Advertencias:**

**Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).**

**Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas**

**Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.**

**Casos de toxicidad pulmonar han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.**

**Síndrome de lisis tumoral.**

**Pancreatitis aguda**

**Neuropatía periférica**

**Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥1 semana)**

**Síndrome Stevens-Johnson y Necrolisis tóxica epidérmica**

**Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria**

**Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.**

**3.3.2. BAX326 250 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN  
BAX326 500 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN  
BAX326 1000 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN  
BAX326 2000 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN  
BAX326 3000 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN**

Expediente : 20067035 -20067036 – 20067034-20067079 - 20067080

Radicado : 2013137048 - 2015003945

Fecha : 2013/11/22 –2015/07/10

Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: cada vial contiene 250 UI Factor IX de coagulación  
 Cada vial contiene 500 UI factor IX de coagulación  
 Cada vial contiene 1000 UI factor IX de coagulación  
 Cada vial contiene 2000 UI factor IX de coagulación  
 Cada vial contiene 3000 UI factor IX de coagulación.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: control y prevención de episodios hemorrágicos con hemofilia B. Manejo peroperatorio con hemofilia B. Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado con hemofilia B.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Advertencias: el uso de productos de factor ix ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor ix pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Precauciones: pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves.

En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza. Los pacientes con hemofilia b pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX.

Si no se logran los niveles plasmáticos de actividad del factor IX esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX. Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor ix en pacientes con hemofilia b con inhibidores al factor IX.

Interacciones: ninguna interacción conocida con medicamentos. Efectos adversos: las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 05 de 2014 numeral 3.3.32 para el producto de la referencia:

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información del usuario en cuanto a que el nombre del producto es Rixubis.

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2015003945 para los productos de la referencia.**

### 3.3.3. BAYCUTEN N CREMA

Expediente : 25941  
 Radicado : 2014107632 - 2015003757  
 Fecha : 27/08/2014 – 2015/07/31  
 Interesado : Bayer Pharma A.G.

Composición: Cada 100 g de crema contiene 1 g de Clotrimazol, 0,04 g de Dexametasona Base y 0,5 g de Neomicina Base.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Dermatitis causada por gérmenes sensibles al clotrimazol y neomicina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas y virales de la piel.

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

- Nuevas indicaciones
- Aprobación de inserto versión revisada el 01.nov.2012.
- Aprobación para prescribir versión revisada el 01 nov. 2012.

Nuevas indicaciones: Dermatitis causada por gérmenes sensibles al clotrimazol y a la neomicina, como: Dermatitis que cursan con infección bacteriana secundaria, dermatitis complicadas por infecciones causadas por dermatofitos, levadura, mohos y otros hongos,

eczemas de diversas etiologías, tanto primarios como complicados de infección bacteriana y/o micótica secundaria.

**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, quedando así:

- **Nuevas indicaciones**
- **Aprobación de inserto versión revisada el 01.nov.2012.**
- **Aprobación para prescribir versión revisada el 01 nov. 2012.**

**Nuevas indicaciones:** Dermatitis causada por gérmenes sensibles al clotrimazol y a la neomicina, como: Dermatitis que cursan con infección bacteriana secundaria, dermatitis complicadas por infecciones causadas por dermatofitos, levadura, mohos y otros hongos, eczemas de diversas etiologías, tanto primarios como complicados de infección bacteriana y/o micótica secundaria.

### 3.3.4. PENTOXIFILINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 400 mg

Expediente : 19922528  
 Radicado : 2015099091  
 Fecha : 2015/07/31  
 Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene pentoxifilina 400mg.

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones: Vasodilatador Periférico

Contraindicaciones: Infarto agudo de miocardio, hemorragia severa, embarazo, hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes hipotensos o que estén recibiendo agentes antihipertensivos, en enfermedad coronaria severa y en pacientes diabéticos. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

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

- Información prescriptiva versión actualizada CCDS V06 y CCDS V07-LRC-29 Mayo 2015. Revisión Julio 2015
- Nuevas indicaciones

**Nuevas Indicaciones:** Indicaciones: Vasodilatador periférico usado en:

- Enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) de origen arteriosclerótico o diabético (por ejemplo, con claudicación intermitente y dolor en reposo).
- Lesiones tróficas (como úlceras en los miembros inferiores y gangrena)
- Enfermedad vascular cerebral

**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, quedando así:

- Información prescriptiva versión actualizada CCDS V06 y CCDS V07-LRC-29 Mayo 2015. Revisión Julio 2015
- Modificación de indicaciones

**Nuevas Indicaciones:** Indicaciones: Vasodilatador periférico usado en:

- Enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) de origen arteriosclerótico o diabético (por ejemplo, con claudicación intermitente y dolor en reposo).
- Lesiones tróficas (como úlceras en los miembros inferiores y gangrena)
- Enfermedad vascular cerebral

### 3.3.5. CIMZIA

Expediente : 20014965  
 Radicado : 2014171160 - 2015005064  
 Fecha : 2015/08/12  
 Interesado : UCB PHARMA S.A.

Composición: Cada Solución Inyectable contiene Certolizumab Pegol 200 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 03 de 2015 numeral 3.3.7 para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto e IPP CCDSC2014-013

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide

CIMZIA está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

CIMZIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide

CIMZIA está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

CIMZIA está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

El Inserto y la Información para prescribir se deben ajustar a las indicaciones conceptuadas

### 3.3.6. FLUNARIZINA

Expediente : 54565  
 Radicado : 2014166662  
 Fecha : 01/07/2015  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Flunarizina Diclorhidrao contiene Flunarizina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la deficiencia circulatoria periférica y síndrome de Meniere, profilaxis de la migraña y coadyuvante en el tratamiento de pacientes epilépticos resistentes a la terapia usual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la flunarizina. Embarazo, niños menores de doce años de edad, puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica en cuanto a indicaciones, contraindicaciones y advertencias e inserto

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la información farmacológica para el producto de la referencia debe ser:

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento de la deficiencia circulatoria periférica y síndrome de meniere, profilaxis de la migraña y coadyuvante en el tratamiento de pacientes epilépticos resistentes a la terapia usual.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la flunarizina o alguno de los excipientes. Embarazo, niños menores de doce años de edad. Pacientes con trastorno depresivo o depresión recurrente. Síntomas preexistentes de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales.

**Precauciones y advertencias:**

En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que la eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

Existe riesgo de aumento de síntomas extrapiramidales y depresivos, como desarrollo del parkinsonismo por lo que se debe administrar con precaución en pacientes de edad avanzada. La dosis recomendada no debe ser excedida. Los pacientes deben ser controlados en intervalos regulares, especialmente durante el tratamiento de mantenimiento, de forma que los síntomas extrapiramidales o depresivos puedan detectarse a tiempo. En caso de requerirse debe suspenderse el tratamiento. En este caso de aumento progresivo de la fatiga, disminución de los efectos terapéuticos durante el tratamiento de mantenimiento, se debe suspender el tratamiento.

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

**Posología:**

**Profilaxis de la migraña:**

**Dosis inicial:**

Pacientes de menos de 65 años: se inicia con 10 mg diarios (por la noche).  
Pacientes mayores de 65 años: se inicia con 5 mg diarios.

Si durante el tratamiento se observa depresión, reacciones extrapiramidales o cualquier otra reacción adversa, se suspenderá el mismo. Si después de 2 meses de tratamiento inicial no se observa ninguna mejoría significativa, se considerará que el paciente no responde al tratamiento y éste deberá suspenderse.

**Tratamiento de mantenimiento:** Si el paciente responde satisfactoriamente y se necesita tratamiento de mantenimiento, se reducirá la dosis diaria, administrándose la dosis inicial en ciclos semanales de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso. Requiere de vigilancia periódica. Incluso cuando el tratamiento de mantenimiento profiláctico sea satisfactorio y bien tolerado, éste debe interrumpirse después de 6 meses y se reiniciará únicamente en caso de recaída.

**Vértigo:** misma dosis y grupo etario. Por lo general se alcanza la mejoría de los síntomas antes de dos meses. El tratamiento no superara el tiempo requerido para

alcanzar el control de los síntomas. Después de 2 meses debe suspenderse el tratamiento.

**Epilepsia:** Dosis inicial de 30 mg 4 veces al día (120 mg/día) por 6 días. Más un incremento de 5 mg por día por 6 días adicionales. (Dosis final al 12vo día de 150 mg). Dosis de mantenimiento: 10 mg 3 veces al día

**Enfermedad vascular periférica:** claudicación intermitente o síndrome de Raynaud: 10 a 20 mg al día.

**Población especial:**

**Población pediátrica:** migraña: niños menores de 40 kg: 5 mg al día como dosis única. Peso mayor de 40 kg: 5 a 10 mg una vez al día. En pacientes menores de 18 años debe establecerse riesgo beneficio.

En pacientes con insuficiencia hepática se debe ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal y paciente geriátrico no requiere de ajuste de dosis.

**Reacciones adversas:**

**Dermatológicas:** Eritema multiforme. **Gastrointestinal:** hiperplasia gingival, náuseas, vómito, epigastralgia, boca seca, diarrea, constipación. Aumento de peso. **Hematológicos:** Porfiria, tromboflebitis.

**Neurológicos:** somnolencia, cefalea, insomnio, astenia, depresión, con o sin ideación suicida. Mareo, irritabilidad, alteración de la concentración, aturdimiento. **Síntomas extrapiramidales:** parkinsonismo, acatisia, disquinesia orofacial, torticolis agudo, tremor facial. Depresión asociada. Tremor esencial y depresión. Tremor postural

**Ojos:** visión borrosa, diplopía,

**Interacciones:** El uso concomitante con alcohol, hipnótico o tranquilizante puede producir una excesiva sedación. No está contraindicado en pacientes que utilicen betabloqueantes. Los inductores enzimáticos hepáticos tales como la carbamazepina, la Fenitoína y el fenobarbital pueden interactuar con flunarizina aumentando su metabolismo. Será necesario un aumento de la dosis de flunarizina. Puede aumentar la producción de prolactina en sangre. El uso concomitante con topiramato puede aumentar la exposición sistémica a la flunarizina.

**Condición de venta:** Con fórmula facultativa

**Vía de administración:** Oral.

Adicionalmente, la Sala considera que esta información se debe hacer extensiva para los productos con principio activo flunarazina cápsula dura y tableta en las concentraciones de 5 y 10 mg.

### 3.3.7. BEN - GAY RUBEFACIENTE

Expediente : 38615  
 Radicado : 2015105924  
 Fecha : 14/08/2015  
 Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A

Composición: Mentol 8g/100g, salicilato de metilo 30g/100g.

Forma farmacéutica: Crema topica

Indicaciones: Contraindicante, rubefaciente de uso externo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aprobar ampliación de las indicaciones e IPP Versión GLUv02-LRC-04 de Agosto de 2015 Revisión Agosto de 2015 para el producto de la referencia.

-Nuevas indicaciones:

Contraindicante, rubefaciente de uso externo.  
 Calor profundo para el alivio del dolor. Rápido alivio de dolores articulares.

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

**Nuevas indicaciones:**

**Contraindicante, rubefaciente de uso externo.**

**Coadyuvante en el manejo del dolor muscular producido por espasmos musculares, ejercicios fuertes, lesiones musculares secundarias o movimientos inadecuados**

**Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la información aprobada.**

### 3.3.8. BEN GAY CREMA

Expediente : 17423  
 Radicado : 2015101051  
 Fecha : 05/08/2015  
 Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A

Composición: salicilato de metilo 15g/100g, mentol 10g/100g.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Contraindicante, rubefaciente de uso externo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aprobar ampliación de las indicaciones e IPP Versión GLUv02-LRC-04 de Agosto de 2015 Revisión Agosto de 2015 para el producto de la referencia.

-Nuevas indicaciones:

Contraindicante, rubefaciente de uso externo.

Coadyuvante en el manejo del dolor muscular producido por espasmos musculares, ejercicios fuertes, lesiones musculares secundarias o movimientos inadecuados

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

-Nuevas indicaciones:

**Contraindicante, rubefaciente de uso externo.**

**Coadyuvante en el manejo del dolor muscular producido por espasmos musculares, ejercicios fuertes, lesiones musculares secundarias o movimientos inadecuados**

**- Información para prescribir versión GLUv02-LRC-04 de Agosto de 2015 Revisión Agosto de 2015**

### **3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**

#### **3.4.1. GILENYA® 0.5 mg CAPSULA DURA**

Expediente : 20032912  
 Radicado : 2015093057  
 Fecha : 2015/07/24  
 Interesado : Novartis Pharma Stein A.G

Composición: Cada cápsula contiene fingolimod HcL 0,56 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Gilenya® 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 aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas Reacciones adversas, Advertencias y Precauciones
- Inserto 2015-PSB/GLC-0761-s de 15 de julio de 2015

Nuevas Advertencias y precauciones

- Infecciones:

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista.

Desde 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.

### Carcinoma basocelular

Se han descrito casos de carcinoma basocelular en los pacientes tratados con Gilenya. Conviene vigilar la aparición de carcinomas basocelulares.

1. Se incluye en Resumen tabulado de reacciones adversas las frecuencias:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Carcinoma basocelular 5 (0,6) 14 (1,8) Frecuente

Reacciones adversas notificadas espontáneamente y descritas en la literatura médica (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han comunicado después de la autorización de comercialización de Gilenya a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no es posible calcular con precisión su frecuencia y por lo tanto se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema.

### Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad, como exantema, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento.

### Infecciones

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., VZV, VJC causante de la LMP, VHS), micóticas (p. ej., criptocócicas, entre ellas, meningitis criptocócica) y bacterianas.

Nota: las advertencias quedarían así:

Advertencias y Precauciones: los antineoplásicos, los inmunomoduladores o los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. 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.

Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con GILENYA®. Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con gilenya®. Así pues, antes de iniciar la terapia con GILENYA®, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela.

Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con GILENYA®. - se incluye en "hipotensión" en el apartado bradiarritmia: los pacientes que tuvieron bradicardias solían ser asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento.

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista.

Desde 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.

#### Carcinoma basocelular

Se han descrito casos de carcinoma basocelular en los pacientes tratados con Gilenya. Conviene vigilar la aparición de carcinomas basocelulares.

Se incluye en función hepática:

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya® se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT)  
- Se incluye un nuevo apartado síndrome de encefalopatía reversible posterior:

Síndrome de encefalopatía reversible posterior:

En los ensayos clínicos y desde la comercialización de Gilenya®, se han registrado casos inusuales de un síndrome de encefalopatía reversible posterior (serp) con la dosis de 0,5

mg. entre los síntomas notificados figuraban cefaleas intensas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas de serp son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a ictus isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un SERP, se debe retirar el tratamiento con Gilenya®.

Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, accidente cerebro vascular, falla cardiaca descompensada (clase iii / iv), bloqueo aurículo - ventricular, prolongación del intervalo qt, uso concomitante con antiarrítmicos clases IA y III y la necesidad de monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.

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 grave, el inicio del tratamiento con gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto.

En función hepática:

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas, por ejemplo, durante los seis meses precedentes).

En tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores, se actualiza el texto así:

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por GILENYA®, deberán tenerse en consideración la semivida y el modo de acción de la nueva terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con gilenya® es necesario disponer de un hemograma completo (realizado, por ejemplo, tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (a saber, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón  $\beta$ , acetato de glatirámico o dimetilfumarato:

Generalmente, gilenya® puede iniciarse inmediatamente tras la suspensión definitiva del interferón  $\beta$ , del acetato de glatirámico o del dimetilfumarato.

natalizumab o teriflunomida:

Debido a la larga semivida del natalizumab o de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por GILENYA® debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento deberá iniciarse el tratamiento con GILENYA®.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento. la teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. en la respectiva información sobre el producto se describe un procedimiento acelerado de eliminación de teriflunomida.

Alemtuzumab:

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la respectiva información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con GILENYA® tras la suspensión definitiva del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con GILENYA® para el paciente individual justifique claramente los riesgos que éste pudiese correr.

**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, quedando así:

- **Modificación de Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto 2015-PSB/GLC-0761-s de 15 de julio de 2015**
- **Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0761-s de 15 de julio 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.**

## Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya es la reducción dosidependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20–30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides.

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista. 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 establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia. Después de retirar el tratamiento con Gilenya, el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este período .

Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con Gilenya debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. 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. Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya.

Hay que pedir a los pacientes que reciben Gilenya que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Gilenya y, antes de reanudarlo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios del mismo.

Desde la comercialización de Gilenya se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP. La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ocasionar la muerte o una extrema invalidez. Los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o los signos indicativos de LMP en la resonancia magnética. Ante una sospecha de LMP, se suspenderá el tratamiento con Gilenya hasta que se haya descartado que el paciente padece esta enfermedad.

Desde 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.

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con Gilenya. Así pues, antes de iniciar la terapia con Gilenya, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. El inicio del tratamiento con Gilenya debe postergarse un mes para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

### Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después de su retirada. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos.

### Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, en el 0,5% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, principalmente en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gilenya los pacientes refieren trastornos de la visión, se debe efectuar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Gilenya no ha sido estudiado en personas que padecen simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple que sufran de diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis sean objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Gilenya, así como de exploraciones regulares durante ella.

No se ha evaluado la continuación de Gilenya en pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gilenya, hay que considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

## Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. 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.

Con la administración continua, la frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico. En los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto. Los pacientes que tuvieron bradicardias solían ser asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Gilenya se ha asociado a retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes que recibieron Gilenya 0,5 mg en los ensayos clínicos. Los trastornos de la conducción eran usualmente transitorios y asintomáticos, por lo general no hacía falta tratarlos y se resolvían durante las primeras 24 horas del tratamiento con Gilenya. Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea.

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya, se recomienda la observación de todos los pacientes mediante la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia posteriores a una dosis, se debe instaurar un tratamiento adecuado, si procede, y someter al paciente a observación hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna en un centro médico, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Gilenya.

Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar:

- si 6 horas después de administrar la dosis la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).
- o
- si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela la aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela un intervalo QTc  $\geq 500$  ms, el paciente necesita monitorización nocturna.

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo II) o mayor, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño severa y no tratada, pues la bradicardia importante puede ser muy mal tolerada en estos pacientes. Ante la posibilidad de tratamiento, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la monitorización más adecuada, la cual debe durar toda la noche.

Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo QT, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con prolongación significativa del QT (QTc >470 ms [mujeres] o >450 ms [varones]). Conviene evitar la administración de Gilenya en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT, por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT. Ante la posibilidad de tratamiento, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la monitorización más adecuada, la cual debe durar toda la noche.

El uso de Gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Ante la posibilidad de tratamiento, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la monitorización más adecuada, la cual debe durar toda la noche.

Gilenya no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Gilenya produce una

disminución de la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos.

Se tiene escasa experiencia de uso de Gilenya en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo, el diltiazem o la ivabradina) u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gilenya también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gilenya puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Gilenya no debe instaurarse en pacientes tratados simultáneamente con tales sustancias. Cuando se considere la posibilidad de tratamiento con 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).

Si la terapia con Gilenya se interrumpe más de dos semanas después del primer mes de tratamiento, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden repetirse al reinstaurarla y se deben tomar las mismas precauciones que se tomaron cuando se administró la primera dosis. Después de una interrupción de un día o más durante las primeras dos semanas de tratamiento, o de más de 7 días durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento, se recomiendan los procedimientos que se aplicaron cuando se administró la primera dosis.

### 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, se registraron cifras de ALT por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando la elevación era mayor que el quíntuplo del valor de referencia. Las elevaciones de ALT volvían a manifestarse tras una nueva exposición en algunos pacientes, por lo que pueden guardar relación con el medicamento. 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). En los pacientes que, durante el tratamiento, manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura de naturaleza idiopática, hay que controlar las enzimas hepáticas, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se

debe suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya. Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías son más propensos a tener cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir Gilenya, se debe tener cautela a la hora de utilizar Gilenya en pacientes con antecedentes de hepatopatías graves.

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En los ensayos clínicos y desde la comercialización de Gilenya, se han registrado casos aislados de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con la dosis de 0,5 mg. Entre los síntomas notificados figuraban cefaleas intensas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a ictus isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un SEPR, se debe retirar el tratamiento con Gilenya.

### Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya, deberán tenerse en consideración la vida media y el modo de acción de esa otra terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (por ejemplo, una citopenia) ya se haya resuelto.

### *Interferón $\beta$ , acetato de glatirámero o dimetilfumarato*

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón  $\beta$ , el acetato de glatirámero o el dimetilfumarato.

### *Natalizumab o teriflunomida*

Debido a la larga vida media del natalizumab o de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por Gilenya debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento deberá iniciarse el tratamiento con Gilenya.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la respectiva información sobre el producto se describe un procedimiento acelerado de eliminación de la teriflunomida.

### ***Alemtuzumab***

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la respectiva información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya tras la suspensión definitiva del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

### **Carcinoma basocelular**

Se han descrito casos de carcinoma basocelular en los pacientes tratados con Gilenya. Conviene vigilar la aparición de carcinomas basocelulares.

### **Retirada del tratamiento**

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya, el médico debe saber que el fingolimod permanece en la sangre y que ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse 1-2 meses después de retirar el tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Gilenya puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución.

### **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<br>Término preferido                 | Placebo<br>N=773<br>% | Fingolimod<br>0,5 mg<br>N=783<br>% | 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>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b> |                       |                                    |  |
| Carcinoma basocelular   | 5 (0,6)               | 14 (1,8)                           | Frecuente                                      |
| <b>Trastornos cardíacos</b>   |                       |                                    |  |

| Clase principal de órgano, aparato o sistema<br>Término preferido         | Placebo<br>N=773<br>% | Fingolimod<br>0,5 mg<br>N=783<br>% | Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg de |
|---|-----------------------|------------------------------------|---|
| <b>Bradicardia</b>  | 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, $\gamma$ -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.

**Reacciones adversas notificadas espontáneamente y descritas en la literatura médica (frecuencia desconocida)**

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han comunicado después de la autorización de comercialización de Gilenya a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no es posible calcular con precisión su frecuencia y por lo tanto se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema.

**Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (frecuencia desconocida)**

**Trastornos del sistema inmunitario**

Reacciones de hipersensibilidad, como exantema, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento

### 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.

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., VZV, VJC causante de la LMP, VHS), micóticas (p. ej., criptocócicas, entre ellas, meningitis criptocócica) y bacterianas (p. ej., micobacteriosis atípica).

## 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.

Desde 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 comedicación 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  $\geq 5$  x 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 FEV<sub>1</sub> (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 FEV<sub>1</sub> 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 autorización de 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.

### 3.4.2. ACCUPRIL® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS ACCUPRIL® TABLETA RECUBIERTA DE 20 mg ACCUPRIL® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19999751 – 35649 – 19999754  
 Radicado : 2015095614 – 2015095616 - 2015095618  
 Fecha : 2015/07/28  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de quinapril equivalente a 10, 20 y 40 mg de quinapril, respectivamente.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca que no responde a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, mujeres que deseen quedar en embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos adecuadamente, lactancia, niños, pacientes con historia de angioedema relacionado con tratamientos previos con un inhibidor de la eca. no administre quinapril en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (gfr <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos.

No administre quinapril en combinación con bloqueadores de receptores de la angiotensina u otros inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos con daño de órgano diana, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos.

Advertencias y precauciones:

En el paciente debe evaluarse periódicamente el sedimento urinario, proteinuria y leucograma. Adminístrese con precaución en insuficiencia renal. En pacientes con antecedente de angioedema de cabeza y cuello e intestino, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con quinapril y dar manejo sintomático. No se recomienda la terapia de combinación de rutina con medicamentos que actúen sobre el RAS.

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 las advertencias y precauciones
- La información para prescribir basada en CDS versión 10.0 de junio 9 de 2015

Nuevas advertencias y precauciones

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

**Angioedema de Cabeza y Cuello:** Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo aquí el 0,1% de los pacientes que reciben quinapril. En caso de que se presente estridor laríngeo o angioedema en la cara, lengua, o en la glotis, deberá discontinuarse inmediatamente el tratamiento con quinapril, y el paciente deberá tratarse apropiadamente en concordancia con las medidas de atención médica aceptadas, y deberá ser objeto de cuidadosa observación hasta que desaparezca la inflamación. En los casos en que la inflamación se limite a la cara y los labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento alguno; los antihistamínicos pueden ser útiles para aliviar los síntomas. El angioedema acompañado de un compromiso laríngeo puede tener consecuencias fatales. Cuando exista compromiso de la lengua, glotis o laringe y haya probabilidades de que se llegue hasta la obstrucción de las vías aéreas, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia que incluya, sin excluir aquí otras medidas posibles, la administración subcutánea de una solución de adrenalina (epinefrina) 1:1000 (0.3 - 0.5 mL).

Se ha reportado que pacientes de raza negra, quienes recibieron un tratamiento con un inhibidor de la ECA, presentaron una incidencia superior de angioedema, en comparación con pacientes de otras razas. Debe anotarse también que en estudios clínicos controlados, los inhibidores de la ECA exhiben un efecto sobre la presión sanguínea, el cual es menor en los pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. La incidencia de angioedema en pacientes de raza negra y en pacientes de otras razas durante un tratamiento con quinapril, fue calculada con base en dos estudios clínicos de gran tamaño y de etiqueta abierta, los cuales evaluaron la eficacia de quinapril en el manejo de la hipertensión. En uno de los estudios, en donde se evaluaron 1656 pacientes de raza negra y 10583 de otras razas, la incidencia de angioedema, sin tener en cuenta la asociación con el tratamiento con quinapril, fue del 0.3% en los pacientes de raza negra, y del 0.39% en los pacientes de otras razas. En el otro estudio, (1443 pacientes de raza negra y 9300 de otras razas) la incidencia de angioedema fue del 0.55% en los pacientes de raza negra, y 0.17% en los pacientes de otras razas.

Los pacientes que tomen un inhibidor de la diana de la rapamicina en células de mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (p. ej., temsirolimus) o un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (p. ej. vildagliptina) de forma concomitante pueden presentar un riesgo elevado de angioedema. Debe ejercer precaución al iniciar un tratamiento con inhibidores de mTOR o de DPP-IV en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

**Angioedema Intestinal:** Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Dichos pacientes presentaron dolor abdominal (acompañado o no

de náuseas o vómito). En algunos casos, los pacientes no contaban con antecedentes de angioedema facial y, sus niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos como escaneo abdominal por Tomografía Computarizada (TC) o ultrasonido, o mediante una cirugía, y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. Deberá incluirse el angioedema intestinal en el diagnóstico diferencial de pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Aquellos pacientes con una historia de angioedema no asociado con un tratamiento con inhibidores de la ECA, pueden encontrarse ante un riesgo incrementado de desarrollar angioedema en tanto reciban un inhibidor de la ECA.

#### Reacciones anafilactoides:

**Des-sensibilización:** Aquellos pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante un tratamiento de des-sensibilización contra el veneno de himenópteros, pueden presentar reacciones anafilactoides sostenidas, las cuales pueden poner en riesgo su vida. En este mismo grupo de pacientes, tales reacciones se han evitado con el hecho de suspender temporalmente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, no obstante, dichas reacciones reaparecerán cuando se expongan inadvertidamente ante un nuevo reto sensibilizante.

**Aféresis de Lipoproteínas de baja densidad:** Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA y los cuales fueron sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) mediante absorción con dextrano-sulfato.

**Hemodiálisis:** La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes hemodializados usando ciertas membranas de alto flujo (tales como las membranas de poliacrilonitrilo), tienen la probabilidad de experimentar reacciones anafilactoides ante un tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Esta combinación deberá evitarse, ya sea mediante el uso de drogas antihipertensivas alternativas, ó de membranas alternativas para la hemodiálisis.

**Doble bloqueo del sistema renina angiotensina:** el doble bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA) con bloqueadores de receptores de la angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno está asociado con el incremento en los riesgos de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), por lo que no se debe utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARAlI o Aliskireno), excepto en aquellos casos en que se considere imprescindible

en cuyo caso se debe hacer bajo vigilancia médica especializada y control estricto de la función renal, el balance electrolítico, y tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

#### Hipotensión:

Se observó hipotensión sintomática en casos muy ocasionales de pacientes con hipertensión no complicada tratados con quinapril, sin embargo, dicha hipotensión puede constituir una consecuencia posible de la terapia de inhibición de la ECA en aquellos pacientes con depleción de volumen/sal, como los son los pacientes previamente tratados con diuréticos, los pacientes que tengan una restricción en el consumo de sal en la dieta, o aquellos bajo diálisis.

Aquellos pacientes que ya estén recibiendo diuréticos cuando se inicie el tratamiento con quinapril, pueden desarrollar hipotensión sintomática. En aquellos pacientes que reciben un diurético, es importante, en lo posible, suspender dicho diurético durante 2 o 3 días antes de iniciar el tratamiento con quinapril. Si la presión sanguínea no logra controlarse con quinapril solo, se debe reanudar la terapia diurética. Si no es posible retirar el diurético, comenzar el tratamiento con quinapril usando una dosis inicial baja.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, quienes están en riesgo de hipotensión excesiva, la terapia con quinapril deberá iniciarse a la dosis recomendada y bajo estrecha supervisión médica. Tales pacientes deberán ser objeto de una vigilancia continua durante las primeras 2 semanas del tratamiento y cada vez que se incremente la dosificación del quinapril.

Si ocurre hipotensión sintomática, el paciente se deberá colocar en posición supina y, si es necesario, se debe administrar una infusión de solución salina normal intravenosa. Una respuesta hipotensora transitoria no constituye de por sí una contraindicación para dosis posteriores. Sin embargo, se debe considerar el empleo de dosis menores de quinapril, o de cualquier terapia diurética concomitante, en caso de que ocurra este evento.

Neutropenia/Agranulocitosis: En raros casos, los inhibidores de la ECA se han asociado con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada. Sin embargo, tales eventos han sido más frecuentemente observados en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si también presentan enfermedad del colágeno vascular.

Se ha reportado agranulocitosis en muy raras ocasiones durante el tratamiento con quinapril. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, debe considerarse el monitoreo del recuento de leucocitos en los pacientes con enfermedad del colágeno vascular y/o con enfermedad renal.

**Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal:** Uso Durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia.

**Función Renal Deteriorada:** Como consecuencia de la inhibición del sistema reninaangiotensina-aldosterona se pueden anticipar cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores ECA, entre los que se incluye el quinapril, puede ir asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

La vida media del quinaprilato se prolonga a medida que decae la depuración de creatinina. Aquellos pacientes con una depuración de creatinina menor de 60 mL/min, requieren una dosis inicial menor de quinapril. Las dosis en estos pacientes se deberán ajustar hacia una superior con base en la respuesta terapéutica, y se deberá controlar estrictamente la función renal, si bien los estudios iniciales no indican que quinapril produce un deterioro adicional de la función renal.

Algunos pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca, pero sin enfermedad vascular renal pre-existente y manifiesta, han desarrollado incrementos en los niveles de nitrógeno uréico sanguíneo (BUN, blood urea nitrogen) y creatinina sérica, generalmente de carácter leve y transitorio, especialmente cuando el quinapril se ha suministrado concomitantemente con un diurético. Esto tiene mayor probabilidad de que suceda en pacientes con deterioro renal pre-existente. Puede requerirse la reducción de la dosificación, y/o la discontinuación del diurético y/o de quinapril.

En estudios clínicos realizados en pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han observado incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo y en la creatinina sérica en algunos pacientes después de un tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos incrementos fueron casi siempre reversibles después de suspender el inhibidor de la ECA, y/o el tratamiento con el diurético. En tales pacientes, la función renal se deberá controlar durante las primeras semanas del tratamiento.

**Función Hepática Deteriorada:** Quinapril deberá usarse con cautela cuando se combine con un diurético, en aquellos pacientes con deterioro de la función hepática o con enfermedad hepática progresiva, puesto que alteraciones menores en el balance

electrolítico y en los fluidos pueden precipitar coma hepático. El metabolismo de quinapril a quinaprilato es normalmente dependiente de la esterasa hepática. Las concentraciones de quinaprilato se reducen en pacientes con cirrosis hepática debido al deterioro de la desesterificación del quinapril.

**Hipercalemia:** Tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, los pacientes bajo terapia con quinapril pueden presentar un incremento en los niveles séricos de potasio. Debido al riesgo de potenciar el incremento del potasio sérico, se recomienda tener cautela al iniciar quinapril en terapia concomitante con diuréticos ahorradores de potasio u otros fármacos que se conozca que pueden incrementar los niveles de potasio sérico.

Adicionalmente se recomienda monitorizar estrechamente los niveles séricos de potasio en estos pacientes. Quinapril al ser administrado con diuréticos tiazídicos puede reducir la hipocalcemia inducida por estos medicamentos.

**Hipoglicemia y Diabetes:** Los inhibidores de la ECA se han asociado con la aparición de hipoglicemia en pacientes diabéticos, bajo tratamiento con insulina o con agentes hipoglicemiantes orales. Puede requerirse el monitoreo estrecho de los pacientes diabéticos.

**Tos:** Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, entre los cuales se incluye el quinapril. Típicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por un inhibidor de la ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

**Cirugía/Anestesia:** Debe tenerse precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o anestesia, dado que se ha demostrado que los inhibidores de la ECA bloquean la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Esto puede conducir a hipotensión que puede corregirse mediante expansión del volumen.

#### Información para Pacientes

**Embarazo:** No debe usarse quinapril en las mujeres embarazadas, las que tienen la intención de embarazarse o las que podrían quedar embarazadas y que no están usando un método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que pueden causar un daño severo o incluso causar la muerte al feto en desarrollo.

**Angioedema:** El uso de inhibidores de la ECA, especialmente después de la primera dosis, puede provocar angioedema, incluyendo edema laríngeo. Los pacientes deben ser advertidos al respecto y deberán informar en forma inmediata la presencia de todo signo o síntoma que sugiera angioedema (hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, y dificultad para deglutir o respirar) así como también deberán suspender inmediatamente el uso de quinapril hasta consultar con su médico.

**Hipotensión:** Los pacientes deben ser advertidos sobre la necesidad de informar a su médico si experimentan aturdimiento, especialmente durante los primeros días de la terapia con quinapril. Si se presenta un síncope, los pacientes no deben tomar más la medicación sino hasta que hayan consultado con su médico.

A todos los pacientes se les deberá advertir que el consumo inadecuado de líquidos, la transpiración excesiva o la deshidratación pueden dar lugar a una disminución excesiva en la tensión arterial, debido a una reducción en el volumen de líquidos. Otras causas de depleción de líquidos, tales como el vómito o la diarrea, pueden causar también una disminución de la tensión arterial. En estos casos, se deberá instruir a los pacientes para que consulten con su médico tales eventos.

**Hipercalemia:** A los pacientes se les deberá informar acerca de no usar suplementos de potasio, ni sustitutos de la sal que contengan potasio, sin consultar previamente con su médico.

**Neutropenia:** A los pacientes se les debe recomendar el reporte oportuno de cualquier signo de infección (v.g., dolor de garganta, fiebre), puesto que ésta puede ser un signo de neutropenia.

**Cirugía/Anestesia:** Los pacientes que planeen someterse a cirugía y/o anestesia, deberán informar al médico que están recibiendo tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Al igual que con muchas otras drogas, se aconseja suministrar a los pacientes tratados con quinapril ciertas recomendaciones. Tales recomendaciones tienen el propósito de ayudar a lograr un uso seguro y eficaz de este medicamento. No se trata de revelar todos los efectos secundarios ni los efectos pretendidos.

**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, quedando así:

- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **La información para prescribir basada en CDS versión 10.0 de junio 9 de 2015**

### Nuevas advertencias y precauciones

**Angioedema de Cabeza y Cuello:** Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo aquí el 0,1% de los pacientes que reciben quinapril. En caso de que se presente estridor laríngeo o angioedema en la cara, lengua, o en la glotis, deberá discontinuarse inmediatamente el tratamiento con quinapril, y el paciente deberá tratarse apropiadamente en concordancia con las medidas de atención médica aceptadas, y deberá ser objeto de cuidadosa observación hasta que desaparezca la inflamación. En los casos en que la inflamación se limite a la cara y los labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento alguno; los antihistamínicos pueden ser útiles para aliviar los síntomas. El angioedema acompañado de un compromiso laríngeo puede tener consecuencias fatales. Cuando exista compromiso de la lengua, glotis o laringe y haya probabilidades de que se llegue hasta la obstrucción de las vías aéreas, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia que incluya, sin excluir aquí otras medidas posibles, la administración subcutánea de una solución de adrenalina (epinefrina) 1:1000 (0.3 - 0.5 mL).

Se ha reportado que pacientes de raza negra, quienes recibieron un tratamiento con un inhibidor de la ECA, presentaron una incidencia superior de angioedema, en comparación con pacientes de otras razas. Debe anotarse también que en estudios clínicos controlados, los inhibidores de la ECA exhiben un efecto sobre la presión sanguínea, el cual es menor en los pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. La incidencia de angioedema en pacientes de raza negra y en pacientes de otras razas durante un tratamiento con quinapril, fue calculada con base en dos estudios clínicos de gran tamaño y de etiqueta abierta, los cuales evaluaron la eficacia de quinapril en el manejo de la hipertensión. En uno de los estudios, en donde se evaluaron 1656 pacientes de raza negra y 10583 de otras razas, la incidencia de angioedema, sin tener en cuenta la asociación con el tratamiento con quinapril, fue del 0.3% en los pacientes de raza negra, y del 0.39% en los pacientes de otras razas. En el otro estudio, (1443 pacientes de raza negra y 9300 de otras razas) la incidencia de angioedema fue del 0.55% en los pacientes de raza negra, y 0.17% en los pacientes de otras razas.

Los pacientes que tomen un inhibidor de la diana de la rapamicina en células de mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (p. ej., temsirolimus) o un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (p. ej. vildagliptina) de forma concomitante pueden presentar un riesgo elevado de angioedema. Debe ejercer precaución al iniciar un tratamiento con inhibidores de mTOR o de DPP-IV en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

**Angioedema Intestinal:** Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Dichos pacientes presentaron dolor abdominal (acompañado o no de náuseas o vómito). En algunos casos, los pacientes no contaban con antecedentes de angioedema facial y, sus niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos como escaneo abdominal por Tomografía Computarizada (TC) o ultrasonido, o mediante una cirugía, y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. Deberá incluirse el angioedema intestinal en el diagnóstico diferencial de pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Aquellos pacientes con una historia de angioedema no asociado con un tratamiento con inhibidores de la ECA, pueden encontrarse ante un riesgo incrementado de desarrollar angioedema en tanto reciban un inhibidor de la ECA.

#### Reacciones anafilactoides:

**Des-sensibilización:** Aquellos pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante un tratamiento de des-sensibilización contra el veneno de himenópteros, pueden presentar reacciones anafilactoides sostenidas, las cuales pueden poner en riesgo su vida. En este mismo grupo de pacientes, tales reacciones se han evitado con el hecho de suspender temporalmente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, no obstante, dichas reacciones reaparecerán cuando se expongan inadvertidamente ante un nuevo reto sensibilizante.

**Aféresis de Lipoproteínas de baja densidad:** Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA y los cuales fueron sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) mediante absorción con dextrano-sulfato.

**Hemodiálisis:** La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes hemodializados usando ciertas membranas de alto flujo (tales como las membranas de poliacrilonitrilo), tienen la probabilidad de experimentar reacciones anafilactoides ante un tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Esta combinación deberá evitarse, ya sea mediante el uso de drogas antihipertensivas alternativas, ó de membranas alternativas para la hemodiálisis.

**Doble bloqueo del sistema renina angiotensina::** el doble bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA) con bloqueadores de receptores de la angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno está asociado con el incremento en los riesgos

de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), por lo que no se debe utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARAlI o Aliskireno), excepto en aquellos casos en que se considere imprescindible en cuyo caso se debe hacer bajo vigilancia médica especializada y control estricto de la función renal, el balance electrolítico, y tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

#### Hipotensión:

Se observó hipotensión sintomática en casos muy ocasionales de pacientes con hipertensión no complicada tratados con quinapril, sin embargo, dicha hipotensión puede constituir una consecuencia posible de la terapia de inhibición de la ECA en aquellos pacientes con depleción de volumen/sal, como los son los pacientes previamente tratados con diuréticos, los pacientes que tengan una restricción en el consumo de sal en la dieta, o aquellos bajo diálisis.

Aquellos pacientes que ya estén recibiendo diuréticos cuando se inicie el tratamiento con quinapril, pueden desarrollar hipotensión sintomática. En aquellos pacientes que reciben un diurético, es importante, en lo posible, suspender dicho diurético durante 2 o 3 días antes de iniciar el tratamiento con quinapril. Si la presión sanguínea no logra controlarse con quinapril solo, se debe reanudar la terapia diurética. Si no es posible retirar el diurético, comenzar el tratamiento con quinapril usando una dosis inicial baja.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, quienes están en riesgo de hipotensión excesiva, la terapia con quinapril deberá iniciarse a la dosis recomendada y bajo estrecha supervisión médica. Tales pacientes deberán ser objeto de una vigilancia continua durante las primeras 2 semanas del tratamiento y cada vez que se incremente la dosificación del quinapril.

Si ocurre hipotensión sintomática, el paciente se deberá colocar en posición supina y, si es necesario, se debe administrar una infusión de solución salina normal intravenosa. Una respuesta hipotensora transitoria no constituye de por sí una contraindicación para dosis posteriores. Sin embargo, se debe considerar el empleo de dosis menores de quinapril, o de cualquier terapia diurética concomitante, en caso de que ocurra este evento.

**Neutropenia/Agranulocitosis:** En raros casos, los inhibidores de la ECA se han asociado con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada. Sin embargo, tales eventos han sido más frecuentemente observados en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si también presentan enfermedad del colágeno vascular.

Se ha reportado agranulocitosis en muy raras ocasiones durante el tratamiento con quinapril. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, debe considerarse el monitoreo del recuento de leucocitos en los pacientes con enfermedad del colágeno vascular y/o con enfermedad renal.

**Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal:** Uso Durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia.

**Función Renal Deteriorada:** Como consecuencia de la inhibición del sistema reninaangiotensina-aldosterona se pueden anticipar cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores ECA, entre los que se incluye el quinapril, puede ir asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

La vida media del quinaprilato se prolonga a medida que decae la depuración de creatinina. Aquellos pacientes con una depuración de creatinina menor de 60 mL/min, requieren una dosis inicial menor de quinapril. Las dosis en estos pacientes se deberán ajustar hacia una superior con base en la respuesta terapéutica, y se deberá controlar estrictamente la función renal, si bien los estudios iniciales no indican que quinapril produce un deterioro adicional de la función renal.

Algunos pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca, pero sin enfermedad vascular renal pre-existente y manifiesta, han desarrollado incrementos en los niveles de nitrógeno uréico sanguíneo (BUN, blood urea nitrogen) y creatinina sérica, generalmente de carácter leve y transitorio, especialmente cuando el quinapril se ha suministrado concomitantemente con un diurético. Esto tiene mayor probabilidad de que suceda en pacientes con deterioro renal pre-existente. Puede requerirse la reducción de la dosificación, y/o la discontinuación del diurético y/o de quinapril.

En estudios clínicos realizados en pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han observado incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo y en la creatinina sérica en algunos pacientes después de un tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos incrementos fueron casi siempre reversibles después de suspender el inhibidor de la ECA, y/o el tratamiento con el diurético. En tales pacientes, la función renal se deberá controlar durante las primeras semanas del tratamiento.

**Función Hepática Deteriorada:** Quinapril deberá usarse con cautela cuando se combine con un diurético, en aquellos pacientes con deterioro de la función hepática o con enfermedad hepática progresiva, puesto que alteraciones menores en el balance electrolítico y en los fluidos pueden precipitar coma hepático. El metabolismo de quinapril a quinaprilato es normalmente dependiente de la esterasa hepática. Las concentraciones de quinaprilato se reducen en pacientes con cirrosis hepática debido al deterioro de la desesterificación del quinapril.

**Hipercalemia:** Tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, los pacientes bajo terapia con quinapril pueden presentar un incremento en los niveles séricos de potasio.

Debido al riesgo de potenciar el incremento del potasio sérico, se recomienda tener cautela al iniciar quinapril en terapia concomitante con diuréticos ahorradores de potasio u otros fármacos que se conozca que pueden incrementar los niveles de potasio sérico.

Adicionalmente se recomienda monitorizar estrechamente los niveles séricos de potasio en estos pacientes. Quinapril al ser administrado con diuréticos tiazídicos puede reducir la hipocalcemia inducida por estos medicamentos.

**Hipoglicemia y Diabetes:** Los inhibidores de la ECA se han asociado con la aparición de hipoglicemia en pacientes diabéticos, bajo tratamiento con insulina o con agentes hipoglicemiantes orales. Puede requerirse el monitoreo estrecho de los pacientes diabéticos.

**Tos:** Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, entre los cuales se incluye el quinapril. Típicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por un inhibidor de la ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

**Cirugía/Anestesia:** Debe tenerse precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o anestesia, dado que se ha demostrado que los inhibidores de la ECA bloquean la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación

compensatoria de renina. Esto puede conducir a hipotensión que puede corregirse mediante expansión del volumen.

### Información para Pacientes

**Embarazo:** No debe usarse quinapril en las mujeres embarazadas, las que tienen la intención de embarazarse o las que podrían quedar embarazadas y que no están usando un método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que pueden causar un daño severo o incluso causar la muerte al feto en desarrollo.

**Angioedema:** El uso de inhibidores de la ECA, especialmente después de la primera dosis, puede provocar angioedema, incluyendo edema laríngeo. Los pacientes deben ser advertidos al respecto y deberán informar en forma inmediata la presencia de todo signo o síntoma que sugiera angioedema (hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, y dificultad para deglutir o respirar) así como también deberán suspender inmediatamente el uso de quinapril hasta consultar con su médico.

**Hipotensión:** Los pacientes deben ser advertidos sobre la necesidad de informar a su médico si experimentan aturdimiento, especialmente durante los primeros días de la terapia con quinapril. Si se presenta un síncope, los pacientes no deben tomar más la medicación sino hasta que hayan consultado con su médico.

A todos los pacientes se les deberá advertir que el consumo inadecuado de líquidos, la transpiración excesiva o la deshidratación pueden dar lugar a una disminución excesiva en la tensión arterial, debido a una reducción en el volumen de líquidos. Otras causas de depleción de líquidos, tales como el vómito o la diarrea, pueden causar también una disminución de la tensión arterial. En estos casos, se deberá instruir a los pacientes para que consulten con su médico tales eventos.

**Hipercalemia:** A los pacientes se les deberá informar acerca de no usar suplementos de potasio, ni sustitutos de la sal que contengan potasio, sin consultar previamente con su médico.

**Neutropenia:** A los pacientes se les debe recomendar el reporte oportuno de cualquier signo de infección (v.g., dolor de garganta, fiebre), puesto que ésta puede ser un signo de neutropenia.

**Cirugía/Anestesia:** Los pacientes que planeen someterse a cirugía y/o anestesia, deberán informar al médico que están recibiendo tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Al igual que con muchas otras drogas, se aconseja suministrar a los pacientes tratados con quinapril ciertas recomendaciones. Tales recomendaciones tienen el propósito de ayudar a lograr un uso seguro y eficaz de este medicamento. No se trata de revelar todos los efectos secundarios ni los efectos pretendidos.

### 3.4.3. COMBIVENT®

Expediente : 225010  
 Radicado : 2015096826  
 Fecha : 2015/07/28  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada vial contiene Bromuro de Ipratropio anhidro 0.5mg - Salbutamol base 2.5mg/vial (2,5ml)

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Combivent® solución para inhalación en viales monodosis está indicado en el tratamiento del broncoespasmo reversible asociado con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias en pacientes que requieren más de un broncodilatador.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de sus componentes o a los derivados atropinicos, pacientes con cardiomiopatía hipertrofica obstructiva y taquiarritmia.

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:

Combivent® está contraindicado en:

- Pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva o taquiarritmia.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados, o a cualquier otro componente del producto.

## Nuevas advertencias y precauciones especiales

### Hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Combivent<sup>®</sup>, como lo demuestran raros casos de urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo y edema orofaríngeo.

### Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Combivent<sup>®</sup> provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Combivent<sup>®</sup> y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

### Complicaciones oculares

Se han comunicado casos aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico, entra en contacto accidentalmente con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o halos coloreados alrededor de las luces asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal pueden ser signos de glaucoma agudo de ángulo estrecho. En caso de que aparezcan estos síntomas en cualquier combinación, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la correcta administración de Combivent<sup>®</sup>. Se debe evitar que la solución o el medicamento aerosolizado entre en los ojos. Los pacientes que puedan tener predisposición al glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Se recomienda administrar Combivent<sup>®</sup> solución para nebulización en viales monodosis a través de una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, ésta debe ajustarse en forma adecuada.

### Efectos sistémicos

En las siguientes afecciones Combivent<sup>®</sup> debe usarse solo después de haber ponderado cuidadosamente la relación entre riesgos y beneficios, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas:

Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos vasculares o cardíacos graves, hipertiroidismo, feocromocitoma, riesgo de

glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática u obstrucción del cuello vesical [24-30].

### Efectos cardiovasculares

Se pueden observar efectos cardiovasculares con los fármacos simpaticomiméticos, incluido Combivent®.

Existen evidencias a partir de datos obtenidos post-comercialización y de publicaciones bibliográficas sobre raros casos de isquemia miocárdica asociada al salbutamol. A los pacientes con cardiopatía subyacente grave (por ejemplo, cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) tratados con salbutamol debido a su enfermedad respiratoria, se les debe advertir que consulten al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de empeoramiento de la cardiopatía. Se debe prestar atención a los síntomas como disnea y dolor en el pecho, dado que su origen puede ser tanto respiratorio como cardíaco.

### Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas beta<sub>2</sub> puede dar lugar a una hipopotasemia potencialmente seria. Además, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio.

### Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

### Disnea

En caso de disnea aguda, que empeora rápidamente, se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico en forma inmediata

### Interferencia con resultados de laboratorio u otras pruebas diagnósticas

El uso de Combivent® puede dar lugar a resultados positivos debido al salbutamol en las pruebas para detectar abuso de sustancias de uso no clínico, por ejemplo, en el contexto de la mejora del rendimiento deportivo (dopaje)

**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, quedando así:

- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Advertencias y precauciones especiales**
- **Inserto 20150526**
- **IPP 0204-05 del 26 de mayo de 2015**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Combivent® está contraindicado en:**

- **Pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva o taquiarritmia.**
- **Pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados, o a cualquier otro componente del producto.**

#### **Nuevas Advertencias y precauciones especiales**

##### **Hipersensibilidad:**

**Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Combivent®, como lo demuestran raros casos de urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo y edema orofaríngeo.**

##### **Broncoespasmo paradójico**

**Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Combivent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Combivent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.**

##### **Complicaciones oculares**

**Se han comunicado casos aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico, entra en contacto accidentalmente con los ojos.**

**El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o halos coloreados alrededor de las luces asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal pueden ser signos de glaucoma agudo de ángulo estrecho. En caso de que aparezcan estos síntomas en cualquier combinación, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.**

Los pacientes deben recibir información sobre la correcta administración de Combivent®. Se debe evitar que la solución o el medicamento aerosolizado entre en los ojos. Los pacientes que puedan tener predisposición al glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Se recomienda administrar Combivent® solución para nebulización en viales monodosis a través de una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, ésta debe ajustarse en forma adecuada.

### Efectos sistémicos

En las siguientes afecciones Combivent® debe usarse solo después de haber ponderado cuidadosamente la relación entre riesgos y beneficios, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas:

Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos vasculares o cardíacos graves, hipertiroidismo, feocromocitoma, riesgo de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática u obstrucción del cuello vesical [24-30].

### Efectos cardiovasculares

Se pueden observar efectos cardiovasculares con los fármacos simpaticomiméticos, incluido Combivent®.

Existen evidencias a partir de datos obtenidos post-comercialización y de publicaciones bibliográficas sobre raros casos de isquemia miocárdica asociada al salbutamol. A los pacientes con cardiopatía subyacente grave (por ejemplo, cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) tratados con salbutamol debido a su enfermedad respiratoria, se les debe advertir que consulten al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de empeoramiento de la cardiopatía. Se debe prestar atención a los síntomas como disnea y dolor en el pecho, dado que su origen puede ser tanto respiratorio como cardíaco.

### Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas beta<sub>2</sub> puede dar lugar a una hipopotasemia potencialmente seria. Además, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio.

### Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

## Disnea

**En caso de disnea aguda, que empeora rápidamente, se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico en forma inmediata**

## Interferencia con resultados de laboratorio u otras pruebas diagnósticas

**El uso de Combivent® puede dar lugar a resultados positivos debido al salbutamol en las pruebas para detectar abuso de sustancias de uso no clínico, por ejemplo, en el contexto de la mejora del rendimiento deportivo (dopaje)**

### 3.4.4. ACURETIC® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20003425  
 Radicado : 2015094912  
 Fecha : 2015/07/24  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de quinapril y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardiaca congestiva que no haya respondido a monoterapia.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento, embarazo, mujeres que deseen quedar en embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos adecuadamente, lactancia, niños. Por su componente hidroclorotiazida, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros agentes derivados de sulfonamidas. Pacientes con historia de angioedema relacionado con tratamientos previos con un inhibidor de la ECA. No administre quinapril/HCTZ en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos.

No administre quinapril/HCTZ en combinación con bloqueadores de receptores de la angiotensina u otros inhibidores de la eca en pacientes diabéticos con daño de órgano diana, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos.

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 Advertencias y precauciones
- IPP basada en CDS versión 13.0 de junio 9 de 2015

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Debe evaluarse periódicamente sedimento urinario, proteinuria y leucograma. En pacientes con antecedente de angioedema de cabeza y cuello e intestino, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con quinapril y dar manejo sintomático. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, renal, diabetes mellitus o nefropatías haciendo seguimiento de los electrolitos séricos. No se recomienda la terapia de combinación de rutina con medicamentos que actúen sobre el RAS, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial. Se debe tener precaución con medicamentos aumenten los niveles de potasio, al igual que al combinar con Trimetoprim/sulfametoxazol por riesgo a hipercalemia severa.

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

- **Modificación de Advertencias y precauciones**
- **IPP basada en CDS versión 13.0 de junio 9 de 2015**

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

**Debe evaluarse periódicamente sedimento urinario, proteinuria y leucograma. En pacientes con antecedente de angioedema de cabeza y cuello e intestino, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con quinapril y dar manejo sintomático. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, renal, diabetes mellitus o nefropatías haciendo seguimiento de los electrolitos séricos. No se recomienda la terapia de combinación de rutina con medicamentos que actúen sobre el RAS, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial. Se debe tener precaución con medicamentos aumenten los niveles de potasio, al igual que al combinar con Trimetoprim/sulfametoxazol por riesgo a hipercalemia severa.**

### 3.4.5. LOSARBAY® H COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20027838  
 Radicado : 2015098354  
 Fecha : 2015/08/06  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta Losartan Potasico; Hidroclorotiazida / 50 mg; 12,50 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o 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:

- Nuevas contraindicaciones
- Información para prescribir y el inserto versión de 4\_del 16 abril de 2015

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad, pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No coadministre aliskiren con Losarbay® H en pacientes con diabetes.

**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, únicamente así:

**Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad, pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No coadministre aliskiren con Losarbay® H en pacientes con diabetes y con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular  $\leq$  60 ml/min )**

**El interesado debe ajustar la Información para preescribir y el inserto a las contraindicaciones conceptuadas.**

### **3.4.6. OLMETEC 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS OLMETEC 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19954948 / 19954950  
 Radicado : 2014172118 / 2014172119 / 2015006514 / 2015006509  
 Fecha : 2015/08/06  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil  
 Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan medoxomil en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 04 de 2015 3.14.14 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Octubre 15 de 2014.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan medoxomil en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado. Alteración de la función renal. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2015, numeral 3.14.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, quedando así:

- Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Octubre 15 de 2014.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.

#### Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan medoxomil en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).**

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

**Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado. Alteración de la función renal. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.**

### 3.4.7. OLMETEC HCT 20/12,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954949  
 Radicado : 2014172123 - 2015004891  
 Fecha : 2015/08/03  
 Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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. No coadministrar con aliskireno en pacientes con diabetes.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 04 de 2015 numeral 3.14.13 para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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. Anuria. No coadministrar aliskireno con Olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).

Nuevas Advertencias y precauciones

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática. Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas. Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2015, numeral 3.14.13., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, quedando así:

- Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Octubre 15 de 2014.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.

#### Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan medoxomil en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).**

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

**Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado. Alteración de la función renal. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.**

### 3.4.8. NIMESULIDE SUSPENSION 50 mg/mL

Expediente : 20087192

Radicado : 2014168014

Fecha : 2014/12/17

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

Composición: cada ml contiene nimesulide micronizado 50 mg.

Forma farmacéutica: suspensión oral para administración en gotas.

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones y advertencias allegadas mediante radicado No. 2014168014 del 17 de diciembre de 2014, las cuales son las siguientes: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones y Advertencias para el producto de la referencia son:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

**Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.**

**Advertencias:** Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

**Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años.**

### 3.4.9. SELEGIL 5 mg TABLETAS

Expediente : 51583  
 Radicado : 2015100144 / 2015015157  
 Fecha : 2015/08/13  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Selegilina 5mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: coadyuvante en el manejo de enfermedad de parkinson en pacientes refractarios o intolerantes a las dosis convencionales de levodopa, monoterapia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de parkinson en fase inicial.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento, enfermedad de huntington, temblores hereditarios (esenciales) o discinesia tardía, hipotensión, úlcera péptica y arritmias cardíacas. no sobrepasar la dosis. el uso concomitante con levodopa exige una disminución en la dosis de levodopa.

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: La selegilina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la selegilina o a cualquiera de sus excipientes.

También está contraindicada la selegilina en:

- Trastornos extrapiramidales no relacionados con la deficiencia de la dopamina;
- Psicosis severa o avanzada;
- Úlcera gástrica o duodenal;
- Tratamiento con antidepresivos;
- Tratamiento con meperidina (petidina);

La terapia combinada de selegilina y levodopa está contraindicada en la presencia de:

- Tirotoxicosis;
- Feocromocitoma;
- Glaucoma de ángulo estrecho.

### Nuevas Advertencias

Deben evitarse las dosis que excedan 10 mg diarios, porque existe incremento de los riesgos asociados con la inhibición no selectiva de la monoamino oxidasa (MAO). La selegilina no se debe administrar a pacientes que son tratados con fluoxetina y no antes de 5 semanas después de haber discontinuado la terapia con la fluoxetina. La fluoxetina no debe administrarse antes de 3 semanas luego de haber concluido la terapia con un inhibidor de la MAO.

Se han reportado casos raros de reacciones hipertensivas, asociadas con la ingestión de alimentos que contienen tiramina, en los pacientes tratados con la dosis diaria recomendada de selegilina. Los pacientes deben ser advertidos acerca del consumo de alimentos que contengan tiramina (tales como el queso, embutidos fermentados (tipo salami), cerveza, vino y algunas frutas) con la administración de altas dosis de selegilina.

### Nuevas Precauciones

Debe evitarse el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos o de inhibidores de la recaptación de serotonina, con la selegilina.

- *Uso pediátrico*  
No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del clorhidrato de selegilina en la población pediátrica.

### Nuevas Interacciones

El uso simultáneo de la selegilina con las drogas siguientes, se debe evitar:

- Simpatico-miméticos (tales como la efedrina)
- Descongestionantes nasales
- Agentes hipertensivos
- Antihipertensivos
- Psicoestimulantes
- Drogas supresoras centrales (sedantes, hipnóticos)
- Alcohol

Debe evitarse la administración combinada de la selegilina y la levodopa en presencia de:

- Pacientes con historia de úlcera péptica
- Hipertensión no controlada
- Arritmias
- Angina
- Psicosis
- Adenoma de la próstata con llenado residual de la vejiga urinaria.

La administración simultánea de amantadina y drogas anticolinérgicas puede conducir a un aumento en la ocurrencia de efectos colaterales.

La administración simultánea de selegilina con antidepresivos tricíclicos, con otros inhibidores de la MAO o con inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (por ejemplo la fluoxetina), puede producir un síndrome de serotonina caracterizado por manía, excesiva sudoración, escalofríos y puede ocurrir hipertensión. Deben transcurrir al menos 5 semanas entre la discontinuación de la terapia con la fluoxetina y el comienzo de la terapia con la selegilina.

Se han descrito interacciones entre los inhibidores no selectivos de la MAO y la petidina, así como también entre la selegilina y la petidina. El mecanismo de esta interacción no se comprende completamente, por consiguiente debe evitarse el uso simultáneo de la petidina con la selegilina.

En vista del alto grado de enlace de la selegilina a las proteínas del plasma, debe prestarse atención especial al ser administrada a pacientes que se están tratando con medicinas que tengan un margen terapéutico estrecho, tales como el digital (digitalina o sus glucósidos) y/o los anticoagulantes.

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos de la selegilina sobre mujeres embarazadas. Por consiguiente, no debe administrarse la selegilina durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Las mujeres con maternidad potencial deben ser advertidas de no quedar en embarazo durante la terapia con la selegilina.

Los efectos de la selegilina sobre el trabajo de parto o el alumbramiento.

#### Período de lactancia

Se desconoce si el clorhidrato de selegilina sea excretado en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, debe ejercerse precaución cuando se administre el clorhidrato de selegilina a una mujer en período de lactancia.

Esta solicitud es para dar respuesta al auto 2015007127, emitido para la modificación del registro sanitario con radicado 2015015157, que buscaba la aprobación del inserto para el producto, el cual fue aprobado por la Comisión Revisora en el Acta 09 de 2015. En el auto se pide ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario.

Dado que las contraindicaciones y advertencias y precauciones sometidas en el inserto están más completas, solicitamos la aprobación de estas para modificar el registro y así alinear la información y finalmente acceder a la aprobación del inserto como fue aprobado por la Comisión en la mencionada Acta.

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

**Nuevas Contraindicaciones:** La selegilina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la selegilina o a cualquiera de sus excipientes.

**También está contraindicada la selegilina en:**

- Trastornos extrapiramidales no relacionados con la deficiencia de la dopamina;
- Psicosis severa o avanzada;
- Úlcera gástrica o duodenal;
- Tratamiento con antidepresivos;
- Tratamiento con meperidina (petidina);

La terapia combinada de selegilina y levodopa está contraindicada en la presencia de:

- Tirotoxicosis;
- Feocromocitoma;
- Glaucoma de ángulo estrecho.

**Nuevas Advertencias**

Deben evitarse las dosis que excedan 10 mg diarios, porque existe incremento de los riesgos asociados con la inhibición no selectiva de la monoamino oxidasa (MAO). La selegilina no se debe administrar a pacientes que son tratados con

fluoxetina y no antes de 5 semanas después de haber discontinuado la terapia con la fluoxetina. La fluoxetina no debe administrarse antes de 3 semanas luego de haber concluido la terapia con un inhibidor de la MAO.

Se han reportado casos raros de reacciones hipertensivas, asociadas con la ingestión de alimentos que contienen tiramina, en los pacientes tratados con la dosis diaria recomendada de selegilina. Los pacientes deben ser advertidos acerca del consumo de alimentos que contengan tiramina (tales como el queso, embutidos fermentados (tipo salami), cerveza, vino y algunas frutas) con la administración de altas dosis de selegilina.

#### Nuevas Precauciones

Debe evitarse el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos o de inhibidores de la recaptación de serotonina, con la selegilina.

#### ➤ *Uso pediátrico*

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del clorhidrato de selegilina en la población pediátrica.

#### Nuevas Interacciones

El uso simultáneo de la selegilina con las drogas siguientes, se debe evitar:

- Simpatomiméticos (tales como la efedrina)
- Descongestionantes nasales
- Agentes hipertensivos
- Antihipertensivos
- Psicoestimulantes
- Drogas supresoras centrales (sedantes, hipnóticos)
- Alcohol

Debe evitarse la administración combinada de la selegilina y la levodopa en presencia de:

- Pacientes con historia de úlcera péptica
- Hipertensión no controlada
- Arritmias
- Angina
- Psicosis

➤ **Adenoma de la próstata con llenado residual de la vejiga urinaria.**

La administración simultánea de amantadina y drogas anticolinérgicas puede conducir a un aumento en la ocurrencia de efectos colaterales.

La administración simultánea de selegilina con antidepresivos tricíclicos, con otros inhibidores de la MAO o con inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (por ejemplo la fluoxetina), puede producir un síndrome de serotonina caracterizado por manía, excesiva sudoración, escalofríos y puede ocurrir hipertensión. Deben transcurrir al menos 5 semanas entre la discontinuación de la terapia con la fluoxetina y el comienzo de la terapia con la selegilina.

Se han descrito interacciones entre los inhibidores no selectivos de la MAO y la petidina, así como también entre la selegilina y la petidina. El mecanismo de esta interacción no se comprende completamente, por consiguiente debe evitarse el uso simultáneo de la petidina con la selegilina.

En vista del alto grado de enlace de la selegilina a las proteínas del plasma, debe prestarse atención especial al ser administrada a pacientes que se están tratando con medicinas que tengan un margen terapéutico estrecho, tales como el digital (digitalina o sus glucósidos) y/o los anticoagulantes.

#### **Embarazo**

No se dispone de datos clínicos de la selegilina sobre mujeres embarazadas. Por consiguiente, no debe administrarse la selegilina durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Las mujeres con maternidad potencial deben ser advertidas de no quedar en embarazo durante la terapia con la selegilina.

Los efectos de la selegilina sobre el trabajo de parto o el alumbramiento.

#### **Período de lactancia**

Se desconoce si el clorhidrato de selegilina sea excretado en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, debe ejercerse precaución cuando se administre el clorhidrato de selegilina a una mujer en período de lactancia.

**3.4.10. OLMETECANLO 20 mg/5 mg  
OLMETECANLO 40 mg/5 mg  
OLMETECANLO 40 mg/10 mg**

Expediente : 20022570-20022571-20022567  
 Radicado : 2015101480 – 2015101485 - 2015101483  
 Fecha : 2015/08/  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 5 mg de amlodipino base.  
 Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 5 mg de amlodipino base  
 Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 10 mg de amlodipino base

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co-administrar aliskireno con Olmetecanlo® en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

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:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co-administrar aliskireno con Olmetecanlo en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).

Advertencias y precauciones:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en

nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

**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 el producto de la referencia, quedando así:

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co- administrar aliskireno con Olmetecanlo en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).**

**Nuevas Advertencias y precauciones:**

**Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.**

### 3.4.11. OLMETEC HCT 40/12,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954951

Radicado : 2014172124

Fecha : 2015/08/03

Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: tableta

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. no coadministrar con aliskireno en pacientes con diabetes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de las contraindicaciones para el producto de la referencia y da respuesta a lo indicado en el acta 4 de 2015 numeral 3.14.13

#### 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. Anuria. No coadministrar aliskireno con Olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).

#### Advertencias y precauciones

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática. Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas. Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

**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 el producto de la referencia, quedando así:

#### 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. Anuria. No coadministrar aliskireno con Olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG  $\leq$  60 mL/min).**

#### Nuevas Advertencias y precauciones:

**Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática.**

**Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas. Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.**

**3.4.12. BETALOC ZOK® 25 mg  
BETALOC ZOK® TABLETAS 50 mg  
BETALOC ZOK® 100mg TABLETAS  
BETALOC ZOK® 200 mg**

Expediente : 19927923/200541/33788/19901250  
Radicado : 2015105884 -2015105894 – 2015105888 - 2015105900  
Fecha : 2015/08/12  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

**Composición:**

Cada tableta contiene Metoprolol Succinato equivalente a Metoprolol tartrato 25 mg  
Cada tableta contiene Metoprolol Succinato equivalente a Metoprolol tartrato 50 mg  
Cada tableta contiene Metoprolol Succinato equivalente a metoprolol tartrato 100 mg  
Cada tableta contiene Metoprolol Succinato equivalente a metoprolol tartrato 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardiacas, incluyendo taquicardias supra ventricular. Tratamiento del infarto agudo de miocardio y terapia pos-infarto. Profilaxis de la migraña y falla cardiaca.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al metoprolol y sus derivados. Bloqueo auriculo ventricular de segundo y tercer grado, falla cardiaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo, shock cardiogenico desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse.

Debe incluir en el inserto y en la información para prescribir los esquemas de dosificación para falla cardiaca y las contraindicaciones y precauciones especiales para esta indicación.

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 conocida al metoprolol y sus derivados. Bloqueo auriculo-ventricular de segundo y tercer grado, falla cardíaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo (a menos que esté colocado un marcapasos permanente), shock cardiogenico, desorden circulatorio arterial periférico severo. Asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse

**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 conocida al metoprolol y sus derivados. Bloqueo auriculo-ventricular de segundo y tercer grado, falla cardíaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo (a menos que esté colocado un marcapasos permanente), shock cardiogenico, desorden circulatorio arterial periférico severo. Asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse**

#### 3.4.13. 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 cardíaca 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.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

#### 3.5.1. JARABE VICKMIEL

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



Expediente : 19959895  
 Radicado : 2015105167  
 Fecha : 2015/08/13  
 Interesado : Procter & Gamble Colombia Ltda.

Composición: Cada mL de solución oral Guaifenesina 1.6 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: expectorante.

Contraindicaciones: contraindicaciones: tos crónica causada por asma, bronquitis o enfisema, tos de fumar, sensibilidad a la guaifenesina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el cambio de condición de venta del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta para el producto de la referencia, así:

**De:** Con fórmula médica

**A:** Sin fórmula médica

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. BIMATOPROST

Radicado : 15095256  
 Fecha : 14/09/2015  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad frente a los medicamentos que contienen como principio activo Bimatoprost, en respuesta a la solicitud hecha por la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora mediante concepto emitido en el acta 11 de 2015, numeral 3.13.32. para el producto de la referencia.

Por lo anterior se recomienda incluir dentro de las advertencias del etiquetado, inserto e información para prescribir, así como en las precauciones de los medicamentos que contienen Bimatoprost como principio activo:

Inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo Bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan como principio activo Bimatoprost para que incluyan en advertencias y precauciones del etiquetado, inserto e información para prescribir “Inflamación intraocular: Los análogos de prostaglandina, incluyendo Bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).”

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. PICATO®

Expediente : 20082649  
 Radicado : 2014120566 / 2015030224 / 2015099765  
 Fecha : 2015/08/03  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : LEO Laboratories Limited

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2015027858 generada por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido de que se tenga en cuenta la información de los siguientes folios que reposan en los documentos presentados en la primera radicación y en la respuesta a auto:

Radicado: 2014120566 folios 245 a 254  
 Radicado: 2015030224 folio 98-200

Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto
- Información para prescribir

**CONCEPTO:** Revisada nuevamente los estudios presentados por el interesado y teniendo en cuenta las recientes alertas de seguridad para el producto de la referencia relacionadas con reacciones alérgicas severas y herpes zoster, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la recomendación de negación para el producto e insiste en la necesidad de estudios clínicos con un comparador activo para establecer la verdadera relación riesgo/beneficio frente a lo ya existente.

### 3.8.2. ABCERTIN

Expediente : 20078260  
 Radicado : 2014070171 / 2015093519  
 Fecha : 22/07/2015  
 Interesado : Tecnofarma S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al concepto emitido en el acta 07 de 2015, numeral 3.1.3.17., en el sentido que se proceda a revocar la Resolución No. 2015023653 de Junio 18 de 2015, declarando en su reemplazo que en tanto existe evidencia clínica suficiente sobre la utilidad del medicamento referido y su favorable balance riesgo-beneficio, queda plenamente demostrada la seguridad y eficacia del citado medicamento Abcertin® (Imiglucerasa 200U).

En el evento en el que se resuelva no acceder a la petición anterior, solicita sea examinada nuevamente la evidencia clínica que están suministrando en los folios 07-362, evidencia que demuestra en forma suficiente, la utilidad y el favorable balance riesgo-beneficio del medicamento Abcertin® (Imiglucerasa 200U) y que complementa a demás la información allegada tanto con el radicado original 2014070171 del 11 de Junio de 2014 y radicado 2014155669 del 26 de Noviembre de 2014 que dio respuesta al auto No. 2014010682

De no ser acogida ninguna de las peticiones anteriores solicita indicar cuales son la razones técnicas y jurídicas por las cuales se resuelve negar la evaluación farmacológica del producto Abcertin® (Imiglucerasa 200U), para lo cual para lo cual se ha desechado sin fundamento la completa argumentación presentada en la solicitud de la referencia, así como en la respuesta auto No. 2014010682, desatendiendo por completo sus propios requerimientos en el auto No. 2014010682 y pasando por alto lo indicado en el decreto que regula la materia, inclusive dejando de emitir el concepto en la fechas que correspondían pues en sendas ocasiones como lo fueron el acta 03 de 2015 Numeral 3.1.3.1., acta 06 de 2015 numeral 3.1.3.8.

**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. 07 de 2015, numeral 3.1.3.17., teniendo en cuenta que en el recurso de reposición se insiste en la suficiencia de la información para que la Sala pueda decidir en forma diferente a lo recomendado.

La Sala aclara que si bien algunos de los argumentos mencionados por el interesado son válidos y así han sido tenidos en cuenta por la Sala, la razón de la recomendación se fundamenta en que se requiere información complementaria en este caso en particular, para determinar la seguridad y eficacia del producto con respecto a lo siguiente:

- El escaso número de pacientes de los estudios fase II y III presentados, por las razones argumentadas, hace necesaria la información solicitada sobre el estudio fase IV en curso.
- La información pos comercialización del producto presentada es inconsistente con respecto al número de pacientes.
- No se allegan datos sobre el estudio pos mercadeo mencionado por el interesado.

### 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 cetoácida. 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 recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información presentada de

inmunogenicidad para el producto no es suficiente y no se anexan las validaciones de las metodologías utilizadas.

### 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

**3.9.01.** El 17 de septiembre 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 al requerimiento* mediante correo electrónico del 4 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015080754 del 25 de junio de 2015 allegado por BR Pharma International S.A.S. para el producto Lomitapide 5mG.

**Concepto:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio. Para realizarlos cuentan con el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.02.** El 17 de septiembre 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 al requerimiento* mediante radicado 15096311 del 15 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104045 del 12 de agosto de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Anagrelide 0.5mG.

**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 al precisar Metas Terapéuticas y periodo de la prescripción, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter

**obligatorio. Para realizarlos cuentan con el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.03.** El 23 de septiembre 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 2015124723 del 22 de septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®)

**Concepto: Se ratifica concepto del 29/08/2015 y se considera que: 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. Se recomienda plan de manejo integral para garantizar adherencia, cuidado de accesos venosos, detección temprana de eventos adversos**

**3.9.04.** El 15 de septiembre 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 2015117545 del 08 de septiembre de 2015 allegado por BR PHARMA INTERNATIONAL para el producto Lomitapide Juxtapid® 10mg

**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.**

**3.9.05.** El 17 de septiembre 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 2015121601 del 16 de septiembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

**Concepto:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos y problemas relacionados con Medicamentos (Presuntos fallos Terapéuticos por ejemplo) de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.06.** El 17 de septiembre 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 2015121602 del 16 de septiembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas viables y disponibles en el mercado para la patología del paciente que cursa con diferentes comorbilidades, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos y problemas relacionados con Medicamentos (Presuntos fallos Terapéuticos por ejemplo) de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.07.** El 17 de septiembre 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 respuesta al requerimiento del radicado 2015097661 del 16 de septiembre de 2015 allegado por ARUNA ASESORES para el producto Lomitapide Juxtapid® 10mg

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre diagnóstico de la enfermedad, etapa del tratamiento, resultados clínicos y

**monitorización de la función hepática, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.08.** El 17 de septiembre 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 2015120295 del 14 de septiembre del 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg y Ribavirina x 200 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Copia de la historia clínica legible e institucional donde figure el estado clínico actual del paciente
- Copia de paraclínicos donde figure el genotipo del paciente
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina  
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

**3.9.09.** El 15 de Septiembre 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 2015117304 del 08 de Septiembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Carfilzomib 60 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.

**3.9.10.** El 15 de septiembre 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

2015119130 del 10 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical SAS para el producto Liotironina 25 mcg tab (Cytomel®)

**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 justificación para el uso del producto de la referencia con relación a los medicamentos disponibles en el mercado.

**3.9.11.** El 17 de Septiembre 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 2015121931 del 16 de Septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Levotiroxina Sódica 500 mcg.

**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 17 de septiembre 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 Alcance al Radicado mediante radicado 15095974 del 15 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097500 del 29 de julio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S. para el producto Ubiquinol Liposomal 80mG/10mL.

**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 relacionado con la confirmación del diagnóstico y con evidencia científica robusta sobre la indicación en la patología de la paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere la monitorización permanente con mecanismos objetivos que permitan identificar los beneficios obtenidos con el uso del producto autorizado

**3.9.13.** El 15 de septiembre 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 2015119047 del 10 de septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A.S Para el producto Creatina monohidrato 1.5mG/15mL

**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. Para próximas solicitudes se requiere el reporte de las pruebas de función muscular utilizadas para la monitorización de la evolución del paciente

**3.9.14.** El 15 de septiembre 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 2015119050 del 10 de septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A.S para el producto Creatina monohidrato 1.5mG/15mL

**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. Para próximas solicitudes se requiere el reporte de las pruebas de función muscular utilizadas para la monitorización de la evolución del paciente

**3.9.15.** El 15 de septiembre 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 2015119690 del 11 de septiembre de 2015 allegado por Metabólica S.A.S. Para el producto Creatina monohidrato 1.5mG/15mL

**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. Para próximas solicitudes se requiere el reporte

de las pruebas de función muscular utilizadas para la monitorización de la evolución del paciente

**3.9.16.** El 15/09/2015, 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 2015116980 del 07/09/2015 allegado por Al Pharma S.A para el producto L-CITRULINA (L-CITRULLINE)

**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.

**3.9.17.** El 23 de septiembre 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 al requerimiento mediante correo electrónico el 14 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015093071 del 21 de agosto de 2015 allegado por Tecnofarma. S.A. para el producto Pomalidomida (POMALYST®)

**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, actualizando la Historia clínica y precisando estado funcional del paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.18.** El 24 de Septiembre 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 2015125425 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.AS. 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.

**3.9.19.** El 23 de septiembre 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 2015124668 del 22 de septiembre de 2015 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto Creatina monohidrato 1.5mG/15mL

**Concepto:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los resultados obtenidos con el uso del medicamento que le fue autorizado hace un año, para tratamiento de 6 meses

**3.9.20.** El 23 de septiembre 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 2015124666 del 22 de septiembre de 2015 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto Creatina monohidrato 1.5mG/15mL

**Concepto:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los resultados obtenidos con el uso del medicamento que le fue autorizado hace un año, para tratamiento de 6 meses

**3.9.21.** El 22 de septiembre 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 al requerimiento* mediante radicado 15095117 del 11 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108587 del 21 de agosto de 2015 allegado por Human Bioscience. S.A.S. para el producto Asparaginasa 3750UI

**Concepto:** Revisada la información allegada se evidencia que el paciente ha sido manejado con las alternativas disponibles en el mercado para la patología con que ha cursado, y de acuerdo con la evidencia científica recabada, se beneficiaría con el uso del medicamento solicitado en esta fase de su enfermedad. 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**

**3.9.22.** El 22 de septiembre 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 al requerimiento* mediante correo electrónico del 17 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015116034 del 4 de septiembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.S. para el producto Enzalutamida 40 mg

**Concepto:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

**3.9.23.** El 22 de septiembre 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 al requerimiento* mediante correo electrónico del 2 de septiembre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015098514 del 30 de julio de 2015 allegado por Nutricia Colombia Ltda. S.A.S. para el producto Kindergen lata x 400G

**Concepto:** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar historia clínica reciente donde se describa la tolerancia y los beneficios obtenidos con el uso del producto previamente autorizado. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.24.** El 22 de septiembre 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 2015124164 del 21 de septiembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnología S.A.S.

Para el producto Carfilzomib (KYPROLIS®) 60mG/vial

**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.

**3.9.25.** El 22 de septiembre 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 2015121203 del 15 de septiembre de 2015 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el producto Juxtapid 5mG

**Concepto:** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda mantener monitorización de función hepática e informar a INVIMA sobre eventos adversos asociados al uso del medicamento.

**3.9.26.** El 22 de septiembre 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 2015122426 del 17 de septiembre de 2015 allegado por CytoBiotek S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante/Conestat alfa (Ruconest®)

**Concepto:** Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- La justificación del uso del medicamento no está soportada por evidencia científica robusta ya que el producto solicitado no está indicado como profiláctico en el angioedema hereditario, ni está indicado en menores de edad para el manejo de las crisis de esta misma enfermedad.
- No es una justificación clínica la presunta falta de disponibilidad del medicamento Inhibidor C1 esterasa en el país, pues ambos medicamentos presentan esta misma condición y es por este motivo que se solicitan como Medicamento Vital No Disponible.

**Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular.**

**3.9.27.** El 22 de septiembre 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 2015124133 del 21 de septiembre de 2015 allegado por Inmunocare IPS S.A.S. Para los productos: Biotina insípida 5mg/ml botella, Ubiquinol Liposomal 100 mG/ml botella, Creatina mono hidratada 1.5 G/15mL botella y Riboflavina 343 mG/1G

**Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia de los productos Coenzima Q – Ubiquinol, Creatina Monohidrato, Riboflavina y Biotina, 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.**

**3.9.28.** El 22 de septiembre 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 2015123972 del 21 de septiembre de 2015 allegado por CytoBiotek S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante / Conestat alfa (Ruconest®)

**Concepto: Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que ya existe en el mercado un producto para el manejo de las crisis del angioedema. Que el producto solicitado no ha sido autorizado en todas las agencias para la población pediátrica (seguridad) y tiene restricciones de uso para el compromiso laríngeo (Eficacia). Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular.**

**3.9.29.** El 24 de Septiembre 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 2015124870 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Carfilzomib 60 mg.

**Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y**

**adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.30.** El 24 de Septiembre 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 15098717, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111087 del 27 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience de Colombia S.A para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxome®

**Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre el Balance riesgo beneficio en lo referente a cardiotoxicidad, con la forma Liposomal que también produce eventos adversos en sistema cardiovascular y la actualización de estado de la función cardíaca y el Plan de monitorización, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.31.** El 24 de Septiembre 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 2015118088 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.AS. Para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxome®

**Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.32.** El 24 de Septiembre 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 15097786, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015114140 del 01 de Septiembre de 2015 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A para el producto Ataluren 125 mg y 250 mg. (Translarna®)

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada (oficios de la médico tratante, servicio farmacéutico que firma recibido del medicamento, Historia Clínica de abril de 2015), se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la copia de la historia clínica del menor donde se describa explícitamente el inicio del tratamiento autorizado por el INVIMA el 22/05/2015 y si para la fecha de control, se disponía de parámetros objetivos para la medición de resultados clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado y monitorización para anticiparse a la presentación de eventos adversos. (Resolución 1995/1999...registro cronológico de las condiciones de salud del paciente, los actos médicos y los demás procedimientos ejecutados por el equipo de salud que interviene en su atención...) Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.33.** El 24 de Septiembre 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 2015124874 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Carfilzomib 60 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.

**3.9.34.** El 25 de septiembre 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 15099481 el 23 de Octubre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015101214 del 23 de Octubre de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Daunorubicina Liposomal 2 mg/ml Solución inyectable

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de

**Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del estado clínico del paciente, resultados de cardiodiagnóstico, la información suministrada al paciente y evidencia de uso del medicamento solicitado en pacientes mayores de 60 año, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización permanente y reportar los Eventos adversos asociados al uso del medicamento. Para realizarlos cuentan con el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.35.** El 24 de Septiembre 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 2015124876 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el producto Br Pharma International S.A.S.

**Concepto. Una vez evaluada la información allegada, se evidencia adecuada respuesta y tolerancia al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado**

**3.9.36.** El 25 de Septiembre 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 2015125834 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg y Ribavirina x 200 mg.

**Concepto. Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:**

**Ampliación de la Historia clínica donde figuren los datos de paraclínicos que mencionan en oficios adjuntos.**

**Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)**

**3.9.37.** El 24 de Septiembre 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 2015125421 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical 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 ampliar la información de la entrega al paciente del medicamento autorizado desde junio de 2015 con autorización número 2015000993, frente a que el paciente manifiesta a médico tratante, no recibir el medicamento por parte de la EAPB desde hace dos años

**3.9.38.** El 24 de Septiembre 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 2015124731 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Liotironina (Cytomel®)

**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 los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado desde hace un año.

**3.9.39.** El 24 de Septiembre 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 2015125418 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Cloruro de Potasio 20 mEq.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso de los productos solicitados en este caso particular. Se recomienda consultar el siguiente enlace para el reporte

**de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

**3.9.40.** El 24 de Septiembre 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 2015125427 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.AS. Para el producto Mafenide (sulfamylon) Crema Tópica 8,5 %.

**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:

**Estado actual del paciente, pues los soportes allegados corresponden a hace más de un mes.**

**Se requiere ampliación de la información sobre las razones clínicas para no usar los antibióticos tópicos existentes en el país y el sustento bibliográfico de los estudios que demuestren mayores beneficios del Sulfamylon sobre las alternativas terapéuticas existentes.**

**3.9.41.** El 29 de Septiembre 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 2015125997 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A 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.

**3.9.42.** El 24 de Septiembre 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 2015123966 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical

S.A.S. Para el producto Demeclociclina 300 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:

- Estado actual del paciente, pues los soportes allegados corresponden a hace más de un mes.
- Allegar evidencia científica robusta sobre los productos que se usan para el tratamiento de la Secreción inadecuada de ADH (con y sin registro sanitario) y cuál es el análisis del balance entre estos productos, para determinar que el medicamento solicitado es el más favorable para el paciente

**3.9.43.** El 24 de Septiembre 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 2015123962 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Levotiroxina Sódica 500 mcg.

**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 01 de Octubre 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 Radicación de correspondencia 15100138 el 23 de Octubre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015119602 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Pharmaliados S.A.S para el producto Anagrelide Capsulas 0,5 mg.

**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, dados los riesgos a que se expone la paciente por su patología. Para las siguientes solicitudes de continuidad se requiere se informe en forma explícita sobre la tolerabilidad del medicamento y el monitoreo para verificar mantenimiento de

### metas terapéuticas y anticiparse a los riesgos.

**3.9.45.** El 29 de Septiembre 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 2015127675 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg y Ribavirina 200 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Ampliación de la Historia clínica donde figure el estado clínico de la paciente, los tratamientos recibidos (explícitos), los reportes y fechas de los paraclínicos relacionados con la patología de la paciente. (Resolución 1995/1999)
- Fórmula Médica (Decreto 2200/2005)
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina  
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

**3.9.46.** El 29 de Septiembre 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 2015127669 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg y Ribavirina 200 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Ampliación de la Historia clínica donde figure el estado clínico de la paciente, los tratamientos recibidos (explícitos), los reportes y fechas de los paraclínicos relacionados con la patología de la paciente. (Resolución 1995/1999)
- Fórmula Médica (Decreto 2200/2005)
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina  
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

**3.9.47.** El 29 de Septiembre 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 2015127667 2015 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg, Ribavirina 200 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Ampliación de la Historia clínica donde figure el estado clínico de la paciente, los tratamientos recibidos (explícitos), los reportes y fechas de los paraclínicos relacionados con la patología de la paciente. (Resolución 1995/1999)
- Fórmula Médica (Decreto 2200/2005 artículo 16)
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina  
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

**3.9.48.** El 29 de Septiembre 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 2015127658 2015 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg, Ribavirina 200 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Ampliación de la Historia clínica donde figure el estado clínico de la paciente, los tratamientos recibidos (explícitos), los reportes y fechas de los paraclínicos relacionados con la patología de la paciente. (Resolución 1995/1999)
- Fórmula Médica (Decreto 2200/2005 artículo 16)
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina  
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

**3.9.49.** El 01 de Octubre 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 2015127663 del 29 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg, Ribavirina 200 mg.

**Concepto. Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:**

- Ampliación de la Historia clínica donde figure el estado clínico de la paciente, los tratamientos recibidos (explícitos), los reportes y fechas de los paraclínicos relacionados con la patología de la paciente. (Resolución 1995/1999)
- Fórmula Médica (Decreto 2200/2005 artículo 16)
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)
- Ampliar la información sobre las razones para no usar medicamento disponible en el país (regímenes que contienen PEG-IFN)

**3.9.50.** El 01 de Octubre 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 2015127672 del 29 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg y Ribavirina 200 mg.

**Concepto. Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:**

- Ampliación de la Historia clínica donde figure el estado clínico de la paciente, los tratamientos recibidos (explícitos), los reportes y fechas de los paraclínicos relacionados con la patología de la paciente donde se verifique genotipo. (Resolución 1995/1999)
- Fórmula Médica (Decreto 2200/2005 artículo 16)
- Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

**3.9.51.** El 29 de Septiembre 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 2015125831 2015 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg y Ribavirina 200 mg.

**Concepto. Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se encuentra inconsistencia en lo descrito en el folio de la valoración de la paciente en la Historia clínica y el oficio que adjuntaron (sin firmas) considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:**

- **Copia de la historia clínica legible e institucional donde figure el estado clínico actual del paciente, los tratamientos recibidos especificando dosis, duración y resultados**
- **Copia de paraclínicos**
- **Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)**
- **Aclarar lo referente a que la paciente es candidata a tratamiento libre de interferón (sofosbuvir, simeprevir + Ribavirina)**

**3.9.52.** El 29 de Septiembre 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 2015127659 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Lomustine 40 mg. (CEENU®)

**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**

**3.9.53.** El 29 de Septiembre 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 2015126044 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Cidofovir 375mg/ 5 mL.

**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 del producto solicitado para pacientes con papilomatosis laríngea recurrente. Adjuntar copia de documento de identidad**

**3.9.54.** El 01 de Octubre 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 2015127201 del 29 de Septiembre de 2015 allegado por Cosmedex Group S.A.S Para el producto Liotironina 25 mcg 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 continuar con el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.55.** El 01 de Octubre 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 2015126850 del 29 de Septiembre allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Lomitapide 5 mg cap.

**Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa: confirmación genética de la Hipercolesterolemia homocigota familiar, o criterios explícitos del diagnóstico, paraclínicos completos (perfil lipídico) y tratamientos recibidos por el paciente aclarando principio activo, dosis, duración y resultados obtenidos**

**3.9.56.** El 01 de Octubre 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 2015127293 del 29 de Septiembre de 2015 allegado por Pfizer S.A.S Para el producto Crizotinib 200 MG

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio. Para realizarlos cuentan con el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.57.** El 01 de Octubre 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 2015129480 del 30 de Septiembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Carfilzomib 60 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información referente al uso del Carfilzomib autorizado en abril de 2014 con el radicado 201403825 a la empresa BIOTOSCANA Autorización Número 2014038225

**3.9.58.** El 24 de Septiembre 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 2015124874 del 23 de Septiembre de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Carfilzomib 60 mg.

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información referente al uso del Carfilzomib autorizado en abril de 2014 con el radicado 201403825 a la empresa BIOTOSCANA Autorización Número 2014038225

**3.9.59.** El 01 de Octubre 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 2015128679 del 29 de Septiembre de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante / Conestat alfa (Ruconest®)

**Concepto.** Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- La justificación del uso del medicamento no está soportada por evidencia científica robusta ya que el producto solicitado no está indicado como tratamiento profiláctico en el angioedema hereditario, ni está indicado en población pediátrica para el manejo de las crisis de HAE (Angioedema Hereditario) actualmente se encuentra en reclutamiento el estudio sobre Safety of Ruconest in 2-13 Year Old Hereditary Angioedema (HAE) Patients
- El argumento de no accesibilidad al producto previamente autorizado no está sustentando frente a la autorización previa del INVIMA para el manejo profiláctico del HAE (Angioedema Hereditario) para el paciente como Medicamento Vital No Disponible
- No hay evidencia científica actualmente disponible, ni soportes clínicos o paraclínicos que soporten la suspensión del tratamiento profiláctico del HAE (Angioedema Hereditario) para uso de un producto sólo para episodios agudos (sin estudios de seguridad en niños)
- La Historia clínica allegada no se encuentra actualizada (adjuntan un formato para solicitar medicamentos excluidos del POS del 30/07/2015)

Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.60.** El 02 de Octubre 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 2015130813 del 01 de Octubre de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante / Conestat alfa (Ruconest®)

**Concepto.** Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- La justificación del uso del medicamento no está soportada por evidencia científica robusta ya que el producto solicitado no está indicado como tratamiento profiláctico en el angioedema hereditario, ni está indicado en población pediátrica para el manejo de las crisis de HAE (Angioedema Hereditario) actualmente se encuentra en reclutamiento el estudio sobre Safety of Ruconest in 2-13 Year Old Hereditary Angioedema (HAE) Patients
- El médico especialista citado en la historia clínica del médico genera,(que prescribió el producto para esta solicitud) no valida la formulación del producto para este paciente.
- No hay evidencia científica actualmente disponible, ni soportes clínicos o paraclínicos que soporten la suspensión del tratamiento profiláctico del HAE (Angioedema Hereditario) para uso de un producto sólo para episodios agudos (sin estudios de seguridad en niños)
- No allegaron copia de la Historia clínica, adjuntan un formato para solicitar medicamentos

Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular. Sin embargo frente a la orden impartida por el juez de la República, se debe obrar en concordancia con lo ordenado por esta instancia. (Sentencia T-053/05, Corte Constitucional)

**3.9.61.** El 05 de Octubre 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 2015130819 del 02 de Octubre de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante / Conestat alfa (Ruconest®)

**Concepto.** Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- El medicamento solicitado no cumple con los criterios para considerarse un vital no disponible, ya que en el país se dispone actualmente de un medicamento con registro sanitario vigente para el tratamiento sintomático de episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos (con deficiencia de la esterasa C1): Icatibant. (FIRAZYR®)
- El médico tratante no describe los resultados clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado al paciente, para el tratamiento profiláctico del HAE (Angioedema Hereditario): Inhibidor C1 esterasa (CINRYZE®)

Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.62.** El 05 de Octubre 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 2015130816 del 02 de Octubre de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante / Conestat alfa (Ruconest®)

**Concepto.** Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- El medicamento solicitado no cumple con los criterios para considerarse un vital no disponible, ya que en el país se dispone actualmente de un medicamento con registro sanitario vigente para el tratamiento sintomático de episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos (con deficiencia de la esterasa C1): Icatibant. (FIRAZYR®)
- El médico general no describe los resultados clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado al paciente, para el tratamiento profiláctico del HAE (Angioedema Hereditario): Inhibidor C1 esterasa (CINRYZE®) ni explica las razones clínicas o científicas para no continuar con el tratamiento profiláctico de la enfermedad con que cursa el paciente

Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular. Sin embargo frente a la orden impartida por el juez de la República, se debe obrar en concordancia con lo ordenado por esta instancia. (Sentencia T-053/05, Corte Constitucional)

**3.9.63.** El 05 de Octubre 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 a la Respuesta del requerimiento al radicado 2015088699 del 05 de Octubre de 2015 allegado por STRENUUS Marketing 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, ampliando la información sobre la tolerabilidad del medicamento y la adecuada respuesta con el uso del medicamento autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.64.** El 05 de Octubre 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 la respuesta a requerimiento y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108607 del 28 de agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto 1-Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®), 2-D Ribose (Citose®), 3-Creatina Monohidrato (Cytotine®) 4-Riboflavina B2 Microcapsulado (Cyto B2)

**Concepto. Se ratifica concepto de la sala del 29/08/2015: Luego de revisada la documentación allegada, se encuentra descripción de mejoría clínica de motor y comportamental asociado al uso de los productos solicitados, en virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera está suficientemente justificado continuar con el uso de los productos solicitados**

**3.9.65.** El 06 de Octubre 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 15100642 el 05 de Octubre de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096296 del 23 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S para el producto Carfilzomib 60 mg/vial.

**Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre la tolerabilidad del medicamento y la adecuada respuesta con el uso del**

**medicamento autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.66.** El 05 de Octubre 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 Respuesta a requerimiento del radicado 2015107796 con oficio radicado 15097163 para la solicitud de importación allegado por Strenuus Marketing S.A.S para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la justificación, requerida para no usar medicamentos con registro sanitario vigente para cáncer de Próstata con metástasis, por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.67.** El 10 de octubre 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 respuesta al requerimiento del radicado 2015130258 del 05 de Octubre de 2015 allegado por ARUNA ASESORES para el producto Lomitapide Juxtapid® 10mg y 20 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: Cuáles son las Metas terapéuticas establecidas para el paciente, en qué tiempo espera lograrlas a las dosis que se manejan actualmente con el paciente, ampliar análisis de las causas del tiempo que se lleva en tratamiento sin lograr una mayor reducción de los valores de lípidos.

**3.9.68.** El 05 de Octubre 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 2015130447 del 02 de Octubre 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.

**3.9.69.** El 05 de octubre 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 2015129161 del 30 de septiembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical SAS para el producto Trihexifenidilo (Artane®)

**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 los hallazgos al examen físico, 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.

**3.9.70.** El 05 de Octubre 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 2015130165 del 01 de Octubre de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Cidofovir 375mg/ 5 mL y Probenecid

**Concepto.** Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia paciente inmunodeprimido con infección viral sin respuesta a alternativas terapéuticas disponibles. En virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra suficientemente justificado el uso de los medicamentos solicitados para este caso en particular, monitorizando función renal e informando oportunamente al INVIMA sobre las reacciones adversas asociadas al uso de estos medicamentos.

**3.9.71.** El 05 de Octubre 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 2015130966 del 02 de

Octubre de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto VANDETANIB (CAPRELSA) ®

**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.

**3.9.72.** El 07 de Octubre 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 2015131955 del 06 de Octubre de 2015 allegado por Human Bioscience para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**Concepto.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información

**3.9.73.** El 08 de octubre 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 a la respuesta al requerimiento del radicado 2015127675 del 24 de Septiembre de 2015 allegado por Abbvie S.A.S Para el producto Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg / Ombitasvir 12.5 mg. Dasabuvir 250 mg y Ribavirina 200 mg.

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al enviar copia de Historia clínica de hace más de 5 meses, donde no desglosan los tratamientos que recibió la paciente para el tratamiento de la patología con que cursa desde 2008, además no hay información actualizada de la función hepática frente a que el producto solicitado no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada. No se describe el plan de manejo de los medicamentos con que viene siendo tratada la paciente y que tienen Interacciones

medicamentosas con el producto solicitado. Adjuntan prescripción médica de fecha 01/09/2015 sin el lleno total de los requerimientos de prescripción (Decreto 2200/2005). No adjuntan Copia de los soportes donde los titulares en el país, informan del presunto desabastecimiento de Ribavirina. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso

**3.9.74.** El 08 de octubre 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 2015105031 del 06 de octubre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical SAS para el producto Hidratos de Carbono (Dex4 Glucose®)

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no han aportado evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto para uso concomitante y permanente en paciente con bomba de insulina. Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.75.** El 13 de Octubre 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 con la Respuesta al requerimiento del radicado 2015111770 con oficio radicado 15106023 el 07 de Octubre de 2015 allegado por Strenuus Marketing 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, ampliando la información sobre el reporte del Evento adverso asociado al uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso en particular

**3.9.76.** El 14 de Octubre 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 2015134373 del 09 de Octubre de 2015 allegado por Human Bioscience para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI (PEGASPARGASE®)

**Concepto.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación y aclaración de la historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se revise la vía de administración del medicamento solicitado, ya que no corresponde con la registrada por los laboratorios que producen este producto. Adicionalmente enviar documento de identidad legible y corrección en la carta de presentación pues no coinciden los datos de los soportes allegados.

**3.9.77.** El 07 de octubre 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 **15106265** solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado **2015112981** del 28 de agosto de 2015 allegado por Holland groups S.A.S para el producto Apomorfina x 10 mg (DACEPTÓN®)

**Concepto.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los medicamentos que ya se han administrado al paciente y los contraindicados actualmente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitoreo y reportar al INVIMA teniendo en cuenta la información del siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.78.** El 14 de Octubre 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 Respuesta a requerimiento 2015116035 del 04 de septiembre de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

**Concepto:** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información

**de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular**

**3.9.79.** El 13 de octubre 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 2015086384 del 07 de octubre de 2015 allegado por Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal - ACOPEL para el producto Metreleptin (Myalpet®)

**Concepto:** Revisada la información allegada: resultados de paraclínicos, estudio genético, evidencia científica sobre el uso del producto solicitado, la Historia clínica de la evolución del paciente describiendo el tratamiento con las alternativas disponibles en el país sin respuesta adecuada, plan de monitorización de los riesgos asociados al uso del medicamento solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del producto en este caso particular por tratarse de paciente menor de edad con una patología de baja frecuencia. Se requiere monitorización permanente y reporte inmediato al INVIMA de las reacciones adversas de acuerdo a lo estipulado en la Resolución 1403/2007: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.9.80.** El 14 de octubre 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 2015134406 del 09 de octubre de 2015 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Nivolumab (Opdivo®) x 100 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 las razones clínicas, paraclínicas o científicas para no usar otro anticuerpo monoclonal que cuenta con registro sanitario e indicación para en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente. (Bevacizumab)

**3.9.81.** El 13 de octubre 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 2015134287 del 09 de octubre de 2015 allegado por Audifarma S.A. para el producto Asfotasa alfa (Strensiq®)

**Concepto: Revisada la información allegada: resultados de paraclínicos, estudio genético, evidencia científica sobre el uso del producto solicitado, la Historia clínica de la evolución del paciente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del producto en este caso particular por tratarse de paciente menor de edad con una patología de baja frecuencia y reducidas alternativas de manejo. Se requiere monitorización permanente (plan de monitorización de los riesgos asociados al uso del medicamento solicitado) y reporte inmediato al INVIMA de las reacciones adversas de acuerdo a lo estipulado en la Resolución 1403/2007: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

### 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

#### 3.10.1. CITALOPRAM – ESCITALOPRAM

Radicado : 15093584  
 Fecha : 08/09/2015  
 Interesado : Libardo Cárdenas Giraldo

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el llamado a revisión de oficio teniendo en cuenta:

1. El concepto del acta 55 de 2011, numeral 3.6.3., señala claramente la información para el paciente y la información para los profesionales de la salud.
2. El concepto del acta 01 de 2015, numeral 3.7.2. señala que se debe incluir en la información para el paciente, como para el prescriptor.
3. Mediante resolución No. 2015017391 del 05 de mayo de 2015, fue llamado a revisión de oficio del producto NEXITO 20mg, donde se hace mención del concepto del acta 55 de 2011, numeral 3.6.3.
4. En virtud de dicho concepto se corrigieron las artes y se incluye únicamente la información para el paciente, advirtiendo que la información para los profesionales de la salud, será entregado en visita médica.

5. Sin embargo, mediante auto No. 2015009411 del 31 de agosto de 2015, el grupo de registros solicita que también se incluya en el arte la información para el prescriptor.

Teniendo en cuenta lo anterior, y que el paciente no entendería la información del prescriptor, solicita aclarar que en las artes del producto, la información que se debe reportar solamente es la siguiente:

**Contraindicaciones:** Embarazo, lactancia y menores de 18 años. 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.

**Instrucciones para el paciente:** No deje de tomar citalopram o cambiar la dosis sin consultar con un profesional de la salud. La retirada de citalopram de repente puede causar efectos secundarios no deseados.

Si usted está tomando una dosis de citalopram superior a 40mg por día, hable con su médico acerca de cambiar la dosis. Busque atención médica inmediata si experimenta un ritmo cardiaco irregular, falta de aliento, mareo o desmayo mientras está tomando citalopram.

Si está tomando citalopram, su médico en ocasiones puede ordenar un electrocardiograma (ECG) para controlar el ritmo cardiaco.

**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. 55 de 2012, numeral 3.6.3., en el sentido de indicar que la información sobre ritmos cardiacos anormales se debe incluir en la información farmacológica del producto así:

**Contraindicaciones:** Embarazo, lactancia y menores de 18 años. 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.

**Precauciones y Advertencias:** 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.

Para los productos con principio activo citalopram adicionalmente se debe incluir en las Precauciones y Advertencias, lo siguiente:

No deje de tomar citalopram o cambiar la dosis sin consultar con un profesional de la salud. La retirada de citalopram de repente puede causar efectos secundarios no deseados.

Si usted está tomando una dosis de citalopram superior a 40mg por día, hable con su médico acerca de cambiar la dosis. Busque atención médica inmediata si experimenta un ritmo cardiaco irregular, falta de aliento, mareo o desmayo mientras está tomando citalopram.

Si está tomando citalopram, su médico en ocasiones puede ordenar un electrocardiograma (ECG) para controlar el ritmo cardiaco.

### 3.10.2. GUAYACOLATO DE GLICERILO (GUAIFENESIA) 2% + DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 0.1% JARABE

Radicado : 15094725  
Fecha : 10/09/2015  
Interesado : Laboratorios León S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe acerca de:

1. Indicar la Norma en la cual quedaría incluido este producto.
2. Fijar las indicaciones, contraindicaciones y advertencias de este producto.
3. Aprobar la posología del producto.
4. Ratificar que la condición de venta es: venta sin formula médica.

Pone a consideración la siguiente información para este producto.

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Norma: 16.1.0.0.N30

Indicaciones: Expectorante y Antitusivo

**Contraindicaciones:** No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la Guaifenesina y al Dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

**Advertencias:** No administrar este producto para tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos esta acompañada de excesiva flema, a menos que sea formulado por un médico. Si la tos persiste por más de una semana o esta acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, suspenda el medicamento y consulte a un médico. La tos persistente puede ser signo de una condición seria. Si usted esta en embarazo o lactando consulte a su médico antes de usar este producto. Niños de 2 a 12 años: consulte a su médico antes de suministrar este producto.

No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata.

Posología: Niños mayores de 12 años y adultos: 2 cucharaditas de 5mL cada 6 horas.

Condición de venta: Venta sin fórmula médica.

Lo anterior teniendo en cuenta los siguientes puntos:

1. Según registra la página web del INVIMA, en el año 2001 se concedió registro sanitario INVIMA 2001 M-13288 al medicamento CORICIDIN EX – JARABE, expediente 1984677 con igual asociación de ingredientes activos y forma farmacéutica a la solicitada para el DIRETOS.
2. El numeral 24 de las Normas farmacológicas del 2006 en la página web del INVIMA, registra en el listado de medicamentos de venta libre los principios activos, concentración, forma farmacéutica, indicaciones solicitadas y el acta soporte que para este caso es la 19 de 2005.
3. El listado de venta libre – OTC actualizado a octubre de 2013 y enero de 2014 publicado en junio de 2014, confirma en el numeral 116 la asociación de

Dextrometorfano Bromhidrato 0.1 g/100mL y Guayacolato de glicerilo (guaifenesina) 2g/100mL en forma farmacéutica jarabe.

4. La Comisión Revisora en el numeral 3.3.17 del acta 68 de 2012, aprobó las indicaciones, dosificaciones, contraindicaciones y advertencias para un medicamento que tiene la misma forma farmacéutica, los mismos principios activos, pero diferente concentración de uno de los mismos, así:

Cada 100mL de jarabe contienen:

| PRODUCTO                | PRINCIPIO ACTIVO                            | CANTIDAD               |
|-------------------------|---|------------------------|
| Robitussin Forte Jarabe | Guaifenesina<br>Dextrometorfano Bromhidrato | 2 gramos<br>0,3 gramos |
| Diretos jarabe          | Guaifenesina<br>Dextrometorfano Bromhidrato | 2 gramos<br>0,1 gramos |

5. La Comisión Revisora en el acta 14 de 2015 numeral 3.3.1., reviso las indicaciones, suprimiendo la expresión “no productiva” (refiriéndose a la tos seca), expresión que figuraba en el acta 68 de 2012.
6. Respecto a la condición de venta para la asociación Guaifenesina+ Dextrometorfano, se indica en las siguientes actas que el producto es de venta libre:
- Acta 21 de 2004 numeral 2.13.4
  - Acta 03 de 2005 numeral 2.12.1
  - Acta 19 de 2005 numeral 2.3.1
  - Acta 68 de 2012 numeral 3.3.17.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para los productos con la siguiente composición debe quedar así:

#### Composicion:

**Cada 100 ml contiene dextrometorfano 0.08 g + guayacolato 2 g**  
**Cada 100 ml contiene dextrometorfano 0.2 g + guayacolato 2 g**  
**Cada 100 ml contiene dextrometorfano 0.3 g + guayacolato 2 g**

#### Forma farmaceutica: Jarabe

**Indicaciones: Antitusivo, expectorante**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No administrar a niños menores de 2 años. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Tos asmática o con excesiva expectoración. Tabaquismo. Tosedores crónicos. Insuficiencia respiratoria. Tratamiento concomitante con antidepresivos IMAO; Inhibidores de la recaptación de serotonina, bupropion, linezolid, procarbazona y selegina. Pacientes con intolerancia a la fructosa. Niños menores de 2 años.

**Precauciones y advertencias:**

Si los síntomas empeoran, si persisten más de 7 días, o si van acompañados de fiebre alta, erupciones en piel o dolor de cabeza persistente, consulte a su médico. En niños menores de 6 años, no administrar.

En pacientes con enfermedades hepáticas se debe administrar con precaución y ajustar dosis. No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

Evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

Evitar el abuso, sobre todo en adolescentes.

Se debe evitar el uso en embarazo y lactancia.

Durante el tratamiento con medicamentos que contienen dextrometorfano en raras ocasiones puede aparecer una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia y mareo leves, que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar máquinas.

**Posología:**

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 5 a 10 ml cada 4 a 6 horas según necesidad. Máximo 60 ml/día.

Niños de 6 a 12 años: 2.5 a 5 ml cada 4-6 horas según necesidad. Máximo 30 ml/día.

Niños de 2 a 6 años: existen otras presentaciones más adecuadas para esta población Administrar solo bajo supervisión médica, debido al riesgo de efectos paradójicos de estimulación del SNC.

Enfermedad hepática: la dosis se debe reducir a la mitad de la recomendada para cada población.

**Reacciones adversas:**

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, vértigo, cefalea y más raramente confusión mental.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria, rash cutáneo.**

**Interacciones:**

**AINE** inhibidores de la COX-2 (Coxib). Puede aumentar las dosis de dextrometorfano.

**Antiarrítmicos** (amiodarona o quinidina). Aumentan las concentraciones plasmáticas de Dextrometorfano. Existe riesgo de toxicidad.

**Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS):** aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda no administrar dextrometorfano hasta 14 días después de la suspensión del IMAO.

**Depresores del SNC** incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos por posible potenciación de los efectos depresores.

**Expectorantes y Mucolítico.** La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.

**Haloperidol** puede exacerbar sus efectos adversos.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas.

No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o de naranja amarga, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano.

**Interacciones con pruebas analíticas:** se pueden producir interferencias con el color en las determinaciones en orina del ácido vanilmandélico (VMA) y del ácido 5- hidroxindolacético (5-HIAA), Se recomienda suprimir la administración de este medicamento 48 horas antes de efectuar las pruebas.

**Condicion de venta:** Sin formula facultativa.

**Vía de administracion:** Oral

**Norma Farmacológica:** 16.1.0.0.N30

**3.10.3. TERIPARATIDA**

Radicado : 15092358 - 15094154  
 Fecha : 04/09/2015 – 09/09/2015  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

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

1. Si de acuerdo a sus últimos pronunciamientos (Actas 12 de 2015, 10 de 2015 y 55 de 2011) es necesaria la revisión del concepto emitido en el Acta No. 46 de 2012. (Numeral 3.1.3.6) frente al producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) de la compañía LAFRANCOL con expediente 20043947 y número de radicado 2015083561, teniendo en cuenta que este producto aún no cuenta con registro sanitario.
2. De ser negativa la respuesta a la primera pregunta, solicita se le indique las razones en que sustenta dicha decisión.
3. Verifique y confirme si se aportaron los estudios comparativos integrales (Calidad, preclínicos y clínicos) con el producto de referencia innovador del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20043947, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en las actas 10 de 2015 y 55 de 2011 para otros productos de origen biológico.
4. Verifique y confirme si se aportaron estudios comparativos cabeza a cabeza para toda y cada una de las indicaciones aprobadas del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20043749, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en las actas 10 de 2015 y 55 de 2011 para otros productos de origen biológico.
5. Verifique y confirme si frente al dossier del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20043947 se revisó la evaluación clínica de inmunogenicidad del producto a un año, ya que la evaluación de la presencia de anticuerpos neutralizantes de significativa importancia para respaldar la seguridad del producto.
6. Se informe si sobre el dossier del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20043947 existen solicitudes de registro sanitario ante otras autoridades sanitarias y de ser así se informe en que países. Esta solicitud obedece al hecho de no estar registrado y/o comercializado en otros países desde su aprobación en el país de origen en el 2012.

7. En el evento que la respuesta a la pregunta del numeral 6 sea afirmativa se informe cual es el estado o cual es el resultado de esta solicitud en esos países. Ya que para casos similares, han encontrado rechazos de autoridades sanitarias.
8. Verificar y establecer si sobre el dossier del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20043947 hay información sobre reportes de farmacovigilancia o de la calidad de las actividades de farmacovigilancia en el país de origen y en los países donde potencialmente pudiera estar comercializado, incluyendo los resultados del plan de gestión de riesgos y del reporte periódico de seguridad.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.**

#### 3.10.4. TERIPARATIDA

Radicado : 15098646  
 Fecha : 22/09/2015  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

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

1. Verifique y confirme si se aportaron estudios comparativos integrales (calidad, preclínicos y clínicos) con el producto referencia innovador del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en las actas 10 de 2015 y 53 de 2011 para otros productos de origen biológico.
2. Verifique y confirme si se aportaron estudios comparativos cabeza a cabeza para todas y cada una de las indicaciones aprobadas del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en actas 10 de 2015 y 53 de 2011 para otros productos de origen biológico.

3. Confirme si los estudios de inmunogenicidad presentados por parte del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, fueron hechos en humanos, por un periodo significativo de tiempo – al menos un año – ya que el requerimiento de dichos estudios fue hecho mediante acta 02 de 2015, publicada el 17 de marzo de 2015 y de acuerdo a lo publicado en la página de INVIMA la respuesta a dicho requerimiento fue presentado el 28 de abril de 2015 (menos de 6 meses transcurridos). Adicionalmente confirme si se presentaron estudios comparativos de inmunogenicidad que demuestren que el producto propuesto no representa mas o mayores riesgos de reacciones inmunogénicas peligrosas en comparación con el innovador.
4. Confirme si la caracterización analítica presentada del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, demuestra que éste es altamente similar en su principio activo y en su perfil de impurezas al innovador y que el producto no sufre interacciones problemáticas entre excipientes y péptidos.
5. Confirme si la caracterización funcional presentada del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031 han demostrado que el producto es altamente similar al innovador en su capacidad de unirse al receptor correcto y de aumentar el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), porque tales atributos son críticos para producir eficacia. Adicionalmente, si su producto tiene la misma secuencia de aminoácidos que el innovador, ya que diferencias aparentemente “menores” en la secuencia de aminoácidos puede resultar en diferentes sustancias en los atributos críticos de seguridad y eficacia del producto. Esto ha sido bien documentado en la literatura científica, específicamente en productos con la hormona paratiroide.
6. Verifique y confirme si el solicitante del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, ha presentado estudios clínicos farmacocinéticos farmacodinámicos comparativos en pacientes que confirmen que el producto tiene una farmacocinética altamente similar al del innovador, puesto que los cambios en su farmacocinética pueden afectar la eficacia. Adicionalmente, dichos estudios deben demostrar que el producto propuesto no es inferior al innovador en su capacidad de aumentar la densidad mineral ósea en el transcurso de 12 meses. Para confirmar que las diferencias en farmacocinética y en otros atributos no hacen que el biosimilar producto similar sean menos eficaz que el innovador, cualquier solicitante de

aprobación de producto similar, debería realizar estudios clínicos a 12 meses para comparar la farmacodinamia del biosimilar producto similar con la del innovador.

7. Se informe si sobre el dossier del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) expediente 20084031 existen solicitudes de registro sanitario ante otras autoridades sanitarias, y de ser así se informe en que países. Esta solicitud obedece al hecho de no estar registrado y/o comercializado en otros países desde su aprobación en el país de origen.
8. En el evento que la respuesta a la pregunta de numeral anterior sea afirmativa, se informe cual es el estado o cual es el resultado de esta solicitud en esos países. Ya que para casos similares, han encontrado rechazos de autoridades sanitarias.
9. Verificar y establecer si sobre el dossier del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031 hay información sobre reportes de farmacovigilancia en el país de origen en los países en donde potencialmente pudiera estar comercializado, incluyendo los resultados del plan de gestión de riesgos y del reporte periódico de seguridad.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora da respuesta a sus interrogantes en los siguientes términos:

1. Verifique y confirme si se aportaron estudios comparativos integrales (calidad, preclínicos y clínicos) con el producto referencia innovador del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en las actas 10 de 2015 y 53 de 2011 para otros productos de origen biológico.

**Rta:** El interesado presento estudios preclínicos, clínicos y de calidad comparativos los cuales fueron suficientes y pertinentes para permitir la evaluación y llegar a conclusiones sobre su seguridad y eficacia

2. Verifique y confirme si se aportaron estudios comparativos cabeza a cabeza para todas y cada una de las indicaciones aprobadas del producto hormona recombinante humana paratiroidea (Teriparatida) con expediente 20084031, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en actas 10 de 2015 y 53 de 2011 para otros productos de origen biológico.

**Rta:** Para el producto Teriparatide con número de expediente 20043749, si se presentaron estudios comparativos para la indicación propuesta por el interesado en Osteoporosis como:

- Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas
- Indicado para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis.
- Tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5mg 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 (densidad mineral ósea) baja.

La cual se aplica a las diferentes circunstancias que la originan y tiene un fundamento molecular común previamente demostrado para el principio activo

3. Confirme si los estudios de inmunogenicidad presentados por parte del producto hormona recombinante humana paratiroidea (Teriparatida) con expediente 20084031, fueron hechos en humanos, por un periodo significativo de tiempo – al menos un año – ya que el requerimiento de dichos estudios fue hecho mediante acta 02 de 2015, publicada el 17 de marzo de 2015 y de acuerdo a lo publicado en la página de INVIMA la respuesta a dicho requerimiento fue presentado el 28 de abril de 2015 (menos de 6 meses transcurridos). Adicionalmente confirme si se presentaron estudios comparativos de inmunogenicidad que demuestren que el producto propuesto no representa más o mayores riesgos de reacciones inmunogénicas peligrosas en comparación con el innovador.

**Rta:** El interesado si presento estudios de inmunogenicidad por tiempo superior a un año.

4. Confirme si la caracterización analítica presentada del producto hormona recombinante humana paratiroidea (Teriparatida) con expediente 20084031, demuestra que éste es altamente similar en su principio activo y en su perfil de impurezas al innovador y que el producto no sufre interacciones problemáticas entre excipientes y péptidos.

Rta: Sí, la caracterización analítica presentada permite demostrar que es altamente similar en su principio activo y en su perfil de impurezas al innovador y que el producto no sufre interacciones problemáticas entre excipientes y péptidos

5. Confirme si la caracterización funcional presentada del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031 han demostrado que el producto es altamente similar al innovador en su capacidad de unirse al receptor correcto y de aumentar el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), porque tales atributos son críticos para producir eficacia. Adicionalmente, si su producto tiene la misma secuencia de aminoácidos que el innovador, ya que diferencias aparentemente “menores” en la secuencia de aminoácidos puede resultar en diferentes sustancias en los atributos críticos de seguridad y eficacia del producto. Esto ha sido bien documentado en la literatura científica, específicamente en productos con la hormona paratiroidea.

Rta: Sí, la caracterización es inequívoca lo que permite demostrar su alta similaridad con el producto de comparación y con la secuencia teórica

6. Verifique y confirme si el solicitante del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) con expediente 20084031, ha presentado estudios clínicos farmacocinéticos farmacodinámicos comparativos en pacientes que confirmen que el producto tiene una farmacocinética altamente similar al del innovador, puesto que los cambios en su farmacocinética pueden afectar la eficacia. Adicionalmente, dichos estudios deben demostrar que el producto propuesto no es inferior al innovador en su capacidad de aumentar la densidad mineral ósea en el transcurso de 12 meses. Para confirmar que las diferencias en farmacocinética y en otros atributos no hacen que el biosimilar producto similar sean menos eficaz que el innovador, cualquier solicitante de aprobación de producto similar, debería realizar estudios clínicos a 12 meses para comparar la farmacodinamia del biosimilar producto similar con la del innovador.

Rta: Sí, el interesado presentó estudios farmacocinéticos comparativos con el producto comparador

7. Se informe si sobre el dossier del producto HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) expediente 20084031 existen

solicitudes de registro sanitario ante otras autoridades sanitarias, y de ser así se informe en que países. Esta solicitud obedece al hecho de no estar registrado y/o comercializado en otros países desde su aprobación en el país de origen.

**Rta:** La Sala solo tiene informes de que se encuentra registrado en India

8. En el evento que la respuesta a la pregunta de numeral anterior sea afirmativa, se informe cual es el estado o cual es el resultado de esta solicitud en esos países. Ya que para casos similares, han encontrado rechazos de autoridades sanitarias.

**Rta:** No aplica

9. Verificar y establecer si sobre el dossier del producto **HORMONA RECOMBINANTE HUMANA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA)** con expediente 20084031 hay información sobre reportes de farmacovigilancia en el país de origen en los países en donde potencialmente pudiera estar comercializado, incluyendo los resultados del plan de gestión de riesgos y del reporte periódico de seguridad.

**Rta:** Sí, el interesado presenta informes periódicos de seguridad.

### 3.10.5. RADICADO 15095802

Fecha : 14/09/2015  
Interesado : Ana maria castro wey

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

1. Se indique las razones por las cuales en el caso del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440mg/Vial, y fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED no se requirieron estudios preclínicos, ni tampoco estudios clínicos comparativos (por ejemplo estudios de inmunogenicidad) con el innovador (Herceptin® de productos Roche S.A.), ya que es la única manera de demostrar la similitud, la seguridad y eficacia clínica del producto. Adicionalmente, se definan cuáles son los estudios y metodologías para

evaluación de inmunogenicidad de medicamentos biológicos considerados como válidos para demostrar la seguridad del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440 mg/Vial, y fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED.

2. Se especifique cuáles serían los estudios que permitirían asegurar la identidad del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440 mg/Vial fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED con el que se comercializaría en Colombia.
3. Se indique si le solicitara al producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440mg/Vial, fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED información sobre el perfil de seguridad a través de estudios clínicos comparativos con el innovador (Herceptin® de productos Roche S.A.), adicionalmente, al reporte de seguridad por comercialización. En caso de que la respuesta sea negativa, solicita se expliquen las razones que fundamentan esta decisión.
4. Se informe si la información provista por el solicitante para demostrar la seguridad del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED es la misma publicada por la EMA para el producto Herceptin®. En caso afirmativo solicita que se indique si para la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos es válida la aprobación de una evaluación farmacológica de un producto biológico sobre información de otro producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la evaluación del producto en cuestión está en proceso.

### 3.10.6. RADICADO 15060464

Fecha : 12/06/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informar por que el producto Emulsión de Scott tiene registro sanitario como medicamento (INVIMA 2009M-0009569), si es claro que sus ingredientes, uso y descripción en las de un suplemento dietario.

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

### 3.10.7. FENITOINA

Radicado : 15084408  
Fecha : 14/08/2015  
Interesado : Laboratorios Blaskov Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que determine el texto para contraindicaciones, precauciones y advertencias de manera general y diferenciada de acuerdo con la forma farmacéutica, la cual deben incluir en los empaques de los productos con Fenitoina como principio activo.

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

### 3.10.8. COAGIL VII®

Radicado : 15085787  
Fecha : 21/08/2015  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de la respuesta emitida al derecho de petición con radicado No. 15040279 de 23/04/2015, toda vez que la respuesta emitida por ustedes mediante radicado saliente No. 15057968 del 05 de junio, no permite concluir que se haya dado respuesta satisfactoria en virtud de los argumentos técnicos y jurídicos en los cuales se fundamentó las peticiones planteadas en el derecho de petición.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado mediante radicados 15102343 del 30/09/2015, 150103045 del 01/10/2015, 15109424 del 15/10/2015 presento alcance a la solicitud inicial, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aplaza la emisión de este concepto para estudiar en conjunto con los radicados mencionados

### 3.11. CONSULTAS

#### 3.11.1. CONSULTA DE ACTAS

Radicado : 15089146  
 Fecha : 28/08/2015  
 Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de en qué acta fueron aprobadas las indicaciones para los siguientes productos:

Cymbalta 30 mg cápsulas

Cada cápsula contiene clorhidrato de duloxetine equivalente a 30 mg de duloxetine

|   |   |                        |                          |                  |                   |                        |         |
|---|---|------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|------------------------|---------|
| <b>Expediente</b>                       | 19951544  | <b>Nombre producto</b> | CYMBALTA® 30 MG CAPSULAS |                  |                   |                        |         |
| <b>Registro Sanitario</b>               | INVIMA 2015M-0004368-R1   | <b>Vencimiento</b>     | 2020/09/04               | <b>Modalidad</b> | IMPORTAR Y VENDER | <b>Estado Registro</b> | Vigente |
| <b>Observaciones</b>                    | LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE. EL TITULAR Y EL FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACÓPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO. |                        |                          |                  |                   |                        |         |
| <b>Datos de Interés del Medicamento</b> |   |                        |                          |                  |                   |                        |         |
| <b>Forma Farmacéutica</b>               | CE - CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA   |                        |                          |                  |                   | <b>Franja</b>          | NINGUNA |
| <b>Indicaciones</b>                     | TRATAMIENTO DEL DESORDEN DEPRESIVO MAYOR, MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO ASOCIADO CON LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA DE ORIGEN DIABÉTICO, MANEJO DEL DESORDEN DE ANSIEDAD GENERALIZADA, TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA CON O SIN DEPRESIÓN.   |                        |                          |                  |                   |                        |         |

Innox 60 mg cápsulas

Cada cápsula contiene duloxetine clorhidrato equivalente a 60 mg de duloxetine base.

|   |   |                        |                      |                  |                                 |                        |                 |
|---|---|------------------------|----------------------|------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>Expediente</b>                       | 20020048  | <b>Nombre producto</b> | INNOX 30 MG CAPSULAS |                  |                                 |                        |                 |
| <b>Registro Sanitario</b>               | INVIMA 2011M-0011933  | <b>Vencimiento</b>     | 2016/03/15           | <b>Modalidad</b> | IMPORTAR, SEMIELABORAR Y VENDER | <b>Estado Registro</b> | Vigente         |
| <b>Observaciones</b>                    | "TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995." |                        |                      |                  |                                 |                        |                 |
| <b>Datos de Interés del Medicamento</b> |   |                        |                      |                  |                                 |                        |                 |
| <b>Forma Farmacéutica</b>               | SIN CLASIFICAR  |                        |                      |                  |                                 | <b>Franja</b>          | SIN ESPECIFICAR |
| <b>Indicaciones</b>                     | TRATAMIENTO DEL DESORDEN DEPRESIVO MAYOR, MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO ASOCIADO CON LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA DE ORIGEN DIABÉTICO, MANEJO DEL DESORDEN DE ANSIEDAD GENERALIZADA, TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA CON O SIN DEPRESIÓN.               |                        |                      |                  |                                 |                        |                 |

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones para los principios activos duloxetina clorhidrato equivalente a 60 mg de duloxetina base cápsula y clorhidrato de duloxetina equivalente a 30 mg de duloxetina cápsula son las siguientes:

**Indicaciones:**

**Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Manejo del desorden de ansiedad generalizada. Tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión.**

**3.11.2. RIFOCINA**

Radicado : 15092588  
Fecha : 07/09/2015  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se confirme la norma farmacológica en el sentido de incluir en la misma (13.1.2.0.N10), la denominación “rifamicina SV sódica 1 gramo/100mL (rifamicina SV sódica 1%)” (Tal como se ha soportado y mantenido durante la vigencia del registro), con el fin de que se pueda dar continuidad al trámite de renovación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye en la Norma Farmacológica 13.1.2.0.N10 la denominación rifamicina SV sódica 1 gramo/100mL (rifamicina SV sódica 1%) solución tópica.

**3.11.3. ENOXAPARINA SODICA**

Radicado : 15091824  
Fecha : 03/09/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe acerca de:

1. Solicita se le informe si el producto Enoxaparina Sódica Solución Inyectable, esta clasificado como un producto biológico (biosimilar) y si se encuentra aprobado en las normas farmacológicas, ya que en el mercado colombiano se encuentran registrados varios productos con este archivo, tanto en genéricos como en marca.
2. ¿Se puede solicitar el registro sanitario como genérico o se debe solicitar como biosimilar?
3. En el caso que se debe solicitar como biosimilar, cuales son los requisitos.

Lo anterior teniendo en cuenta que el laboratorio Ecar S.A. esta interesado en importar desde España un producto cuyo principio activo es enoxaparina sodica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que:

1. **Solicita se le informe si el producto Enoxaparina Sódica Solución Inyectable, está clasificado como un producto biológico (biosimilar) y si se encuentra aprobado en las normas farmacológicas, ya que en el mercado colombiano se encuentran registrados varios productos con este arctivo, tanto en genéricos como en marca.**

**Rta:** Frente a las diferentes inquietudes presentadas respecto al proceso de evaluación de las heparinas de bajo peso molecular, la Sala aclara lo siguiente: de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2005, numeral 2.4.19., no se considera que las heparinas de bajo peso molecular deban ser clasificadas como productos biológicos. Sin embargo, dado que no son sustancias de composición química definida, sino mezclas dependientes de las materias primas y de los procesos productivos, lo que a su vez determina las impurezas presentes y el potencial de inmunogenicidad, se debe presentar Evaluación Farmacológica ante esta Sala, para lo cual se insiste en que la información determinante se concreta fundamentalmente en las exigencias farmacopéicas actuales, que permitan establecer la caracterización molecular incluyendo propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto frente a un estándar, caracterización de la heparina utilizada como materia prima y proceso completo de obtención. Igualmente anexar, perfil de impurezas incluyendo el grado de sulfatación y los datos de valoración de potencia. Adicionalmente, de acuerdo al riesgo de inmunogenicidad, se recomienda presentar información al respecto para lo cual puede ser útil la prueba *in vitro* de interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4.

Si bien las exigencias para la evaluación de estos productos de bajo peso molecular no son nuevas, la Sala las ha venido exigiendo hace años, se recomienda otorgar un plazo razonable para que los interesados que no tengan la información completa para Registro Sanitario o Renovación la puedan presentar

2. ¿Se puede solicitar el registro sanitario como genérico o se debe solicitar como biosimilar?

Rta: La Sala considera que de acuerdo con las características de estos productos deben solicitar Evaluación Farmacológica previa solicitud de Registro Sanitario Nuevo o Renovación.

3. En el caso que se debe solicitar como biosimilar, cuales son los requisitos.

Rta: Debe tener en cuenta la respuesta del punto 1.

#### 3.11.4. MEGAGOLD

Radicado : 15096175  
 Fecha : 15/09/2015  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio al medicamento Megagold 50mg tabletas, expediente 19989705 con Registro Sanitario INVIMA 2008M-0008710.

La anterior solicitud fundamentada en la revisión de la página RUES (Registro Único empresarial y social de cámaras de comercio), en el cual se encontró que:

La cámara de comercio a nombre del señor MAZO MARULANDA RENET, como titular del Registro Sanitario se encuentra cancelada desde febrero del año 2009.

Concluyendo que se está trasgrediendo la normatividad sanitaria vigente en la materia. En consecuencia, se establece la obligatoriedad de presentar certificado de existencia y representación legal vigente, a partir de la fecha ejecutoria de la Resolución de este llamado a revisión de oficio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Megagold 50 mg tabletas expediente 19989705 con Registro Sanitario INVIMA 2008M-0008710, con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario.

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1. INCRUSE ELLIPTA

Expediente : 20090770  
Radicado : 15091809  
Fecha : 03/09/2015  
Interesado : GSK Colombia S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.2.2., a fin de declarar la composición del producto tal y como se encuentra la información para prescribir e inserto versión GDS05/IPI04 de 26 de Febrero de 2015, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.2.2., en el sentido de indicar que la composición es: Cada dosis administrada (la dosis que sale por la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 65 microgramos de bromuro de umeclidino). Esto corresponde a una dosis predispensada de 62.5 microgramos de umeclidino (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio), y no como allí aparece.

#### 3.12.2. ACETAMINOFEN JARABE X 150 mg / 5 mL

Expediente : 2203  
Radicado : 2014150715 / 2015088205

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015

numeral 3.1.9.4, en el sentido de indicar las Precauciones y advertencias del producto y la posología:

**Precauciones y advertencias:** En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene alcohol.

**Posología y forma de administración:**

Acetaminofén jarabe 150 mg/5 mL esta destinado a su uso en niños entre 1 y 12 años. Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso del niño y, por tanto, elegir la dosificación adecuada en mL del jarabe.

En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionan más de 10 mg/kg por toma. La administración se puede repetir cada 4 o 6 horas.

La dosis máxima (en mL) por toma se calcula así:  
Peso del niño (en kg)/3

| PESO (Kg)  | EDAD          | DOSIS (mL) |
|------------|---------------|------------|
| Hasta 4    | 0 – 3 meses   | 1,3        |
| Hasta 8    | 4 – 11 meses  | 2,6        |
| Hasta 10,5 | 12 – 23 meses | 3,5        |
| Hasta 13   | 2 – 3 años    | 4,3        |
| Hasta 18,5 | 4 – 5 años    | 6,1        |
| Hasta 24   | 6 – 8 años    | 8,0        |
| Hasta 32   | 9 – 10 años   | 10,6       |

**Forma de administración:**

Acetaminofén Jarabe es para administración por vía oral. Se recomienda usar una jeringa para extraer la cantidad requerida según el peso del niño.

**3.12.3. VYTORIN® 10/10mg  
VYTORIN® 10/20 mg  
VYTORIN® 10/40 mg  
VYTORIN® 10/80 mg**

Expediente : 19951296 / 19951298 / 19951299 / 19951301

Radicado : 2014163696 -15067355/2014164569-2015084419/2014164573 -  
2015084424/ 2014164575-2015084427

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa los conceptos emitidos mediante Acta No. 20 de 2015, numeral 3.13.46 y Acta No. 04 de 2015, numeral 3.13.23, en el sentido de indicar que la recomendación de aprobación de la información para prescribir versión 072014 y el inserto versión 072014, aplica para los siguiente productos:

Vytorin® 10/10mg Expediente: 19951296  
Vytorin® 10/20 mg Expediente: 19951298  
Vytorin® 10/40 mg Expediente: 19951299  
Vytorin® 10/80 mg Expediente: 19951301

**3.12.4. XOLAIR**

Expediente : 20094435

Radicado : 2015078038

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.5.3., en el sentido de corregir la norma farmacológica siendo lo correcto "Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10 y no como aparece en el Acta mencionada.

**3.12.5. RADICADO 13110792/14029612**

Protocolo : IPI-145-04 "Un Estudio de Fase 2, Doble Ciego, Paralelo, Controlado con Placebo, Aleatorizado, para Evaluar Múltiples Niveles de Dosis de IPI-145 con Metotrexate de Base en Sujetos con Artritis Reumatoide Activa y una Respuesta Inadecuada a Metotrexate Solo"

Patrocinador : Infinity Pharmaceuticals, Inc.  
Organización de Investigación por Contrato (CRO): INC Research Colombia Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el acta 04 de 2014, numeral 3.15.17, teniendo que en dicho concepto no fueron incluidas las cantidades de los kits de laboratorio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2014, numeral 3.15.17., en sentido de incluir las cantidades de los kits de laboratorio, los cuales se encuentran a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

**Dispositivos médicos:**

| # | ITEM | DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)   | PRESENTACION       | OBSERVACIONES  | CANTIDAD |
|---|------|---|--------------------|--|----------|
| 1 |      | <u>GERMLINE DNA Kit</u><br>1 Bolsa absorbente segmentada<br>1 bolsa de riesgo biológico 7" x 11"<br>1 Tubo plástico tapa lavanda 6 ml<br>EDTA<br>1 Kit caja pequeña 7x4x4<br>1 Pipeta de transferencia 3ml<br>1 Porta agujas<br>1 Aguja verde Eclipse<br>1 Banda adhesiva<br>1 bolsa de embalaje<br>1 Código de Barras<br>1 Requisición | Kit de Laboratorio | 2 kit por paciente<br>Total Pts. 70<br>20% Margen de seguridad | 168      |
| 2 |      | <u>UNSCHED Kit</u><br>2 Bolsa absorbente segmentada<br>2 bolsa de riesgo biológico 7" x 11"<br>1 Tubo plástico tapa lavanda 2 ml<br>1 Tubo plástico tapa lavanda 3 ml<br>EDTA<br>1 Tubo plástico con gel tapa dorado 5 ml<br>1 Tubo plástico tapa lavanda 5 ml<br>Cyto-Chex BCT<br>1 Tubo plástico tapa lavanda 6 ml<br>EDTA            | Kit de Laboratorio | 4 kit por paciente<br>Total Pts. 70<br>20% Margen de seguridad | 336      |

|   |   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
| 2 | Tubo cónico 2ml                                       |  |  |  |
| 1 | Kit caja pequeña 7x4x4                                |  |  |  |
| 2 | Pipeta de transferencia 3ml                           |  |  |  |
| 2 | Porta agujas  |  |  |  |
| 2 | Aguja verde Eclipse                                   |  |  |  |
| 2 | Banda adhesiva  |  |  |  |
| 2 | Estuches para laminillas con Laminillas y Dispensador |  |  |  |
| 2 | Tubo polipropileno tapa de rosca 10 ml                |  |  |  |
| 2 | bolsa de embalaje                                     |  |  |  |
| 1 | Código de Barras                                      |  |  |  |
| 1 | Requisición   |  |  |  |

### 3.12.6. WINADEINE F-TABLETAS

Expediente : 51522  
Radicado : 2013123540

**Concepto:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.8.1., en el sentido de corregir la norma farmacológica siendo lo correcto "Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30." y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.7. FALMONOX SUSPENSION

Expediente : 24308  
Radicado : 2014147948

**Concepto:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.7.2., en el sentido de corregir la norma farmacológica siendo lo correcto "Norma Farmacológica: 4.2.1.0.N10." y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.8. ILARIS

Expediente : 20059178  
Radicado : 2015084041

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.11, en el de sentido de indicar que se recomienda aprobar el Prospecto Internacional del 11 de mayo de 2015, y la Declaración Succinta del 11 de mayo de 2015, y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.9. OPTIVATE

Expediente : 19959426  
Radicado : 2015046692

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.7., en el sentido de corregir la composición, siendo lo correcto Composición: Cada 1 mL contiene 100 UI de factor VIII y 260 UI de Factor Von Willebrand, y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.10. MIFEGYNE®

Expediente : 20071468  
Radicado : 2013150522/2015050116  
Fecha : 2015/04/23  
Interesado : Astercol Pharma  
Fabricante : PCAS (Expansia Aramon site); VLG Chem PCAS

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.8.2., en el sentido de indicar lo siguiente:

**Composición:** Cada tableta contiene mifepristona 200 mg  
**Forma farmacéutica:** Tabletas de liberación inmediata

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.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo mifepristona como nueva entidad química, la Sala considera que si bien este principio activo no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas no se recomienda la protección de datos teniendo que la molécula es ampliamente conocida en sus características fisicoquímicas, su efecto farmacológico y la trayectoria de la molécula, aunado a que no hay información no publicada que pudiera ser requerida para determinar la seguridad y eficacia de la mifepristona, y por lo tanto objeto de protección.

### 3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

#### 3.16.1. NITROPRUSIATO DE SODIO

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Nitroprusiato de sodio 50 mg / 2 ml en solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** Tratamiento de crisis hipertensiva.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipertensión compensatoria (por derivaciones arteriovenosas o coartación de la aorta. Hipotensión sintomática, anemia o hipovolemia no corregidas. Pacientes en estado terminal de pronóstico reservado. Insuficiencia cerebrovascular. Pacientes con atrofia óptica de Leber, ambliopía tabáquica y enfermedades asociadas con déficit de vitamina B12. Falla cardíaca congestiva con reducción asociada de la resistencia vascular periférica.

**Precauciones y advertencias:**

Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función hepática o renal, hipotiroidismo o hipotermia, pacientes ancianos, embarazo y lactancia, pacientes con compromiso de la ventilación pulmonar y la perfusión, fármacos hipotensores concomitantes, presión intracraneal elevada, metahemoglobinemia hereditaria.

**Mantener la solución concentrada y la solución para perfusión iv protegidas de la luz envolviendo inmediatamente los frascos en material opaco. Debe evitarse la extravasación**

**Monitorizar constantemente la presión sanguínea (cada 5 minutos al comienzo de la infusión y después cada 15 minutos).**

**Controlar la frecuencia cardiaca, el equilibrio ácido-base y la concentración sanguínea de cianuros. En presencia de insuficiencia renal y/ o hepática, o cuando el tratamiento sea superior a los 3 días o las dosis superen los 4 mcg/ kg. / Minuto, se controlarán los niveles sanguíneos de tiocianatos.**

**Los pacientes hipertensos son más sensibles al efecto del nitroprusiato de sodio que los normotensos. También son más sensibles al efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio aquellos pacientes que están recibiendo antihipertensivos. En estos casos, se debe reducir la dosis de nitroprusiato.**

**Debe administrarse con precaución en pacientes con**

**Se puede presentar en la interrupción brusca una hipertensión de rebote. Por lo que debe suspenderse de forma gradual 15 a 30 minutos.**

**Puede presentarse síntomas típicos de hipotensión que desaparecen gradualmente al disminuir la velocidad de infusión y de forma total al interrumpirla, por lo que requiere monitorización continua para evitar lesiones permanentes**

**Antes de administrar nitroprusiato de sodio se debería corregir dentro de lo posible la anemia o la hipovolemia.**

**El medicamento contiene 13.6 mmol (313.6) de sodio por dosis máxima diaria, por lo que debe tenerse en cuenta en tratamiento con dietas hiposódicas.**

**El cianuro y el tiocianato son productos derivados del metabolismo del nitroprusiato; el primero puede producir manifestaciones de anoxia histotóxica, y el tiocianato puede inhibir la capacidad de concentración de yodo de la glándula tiroides y producir síntomas de hipotiroidismo, que podrían empeorar el estado de los pacientes afectados de esta alteración. Dado que el tiocianato inhibe el consumo y la unión de yodo, se debe tener precaución en pacientes con hipotiroidismo y en los que padecen insuficiencia renal grave.**

**Dosificación: La dosificación se ajustara en cada caso por parte del médico, de acuerdo con el efecto hipotensor deseado, controlándose este mediante determinaciones frecuentes de la presión sanguínea.**

**Sólo se debe utilizar en infusión con solución estéril de dextrosa al 5% en agua. No se debe utilizar en inyección directa.**

**Se disuelve el contenido del vial en el vehículo de la ampolla de disolvente (no debe emplearse otro disolvente). Esta solución madre se diluye en 500-1000 ml de suero glucosado isotónico (solución estéril de glucosa en agua al 4,7-5%), teniendo la precaución de mantener la solución desde este momento protegida de la luz (envolviendo el frasco con el papel de estaño que se adjunta en la caja). Una vez preparada, la solución debe emplearse dentro de un tiempo máximo de 4 horas.**

**Pacientes no tratados con otro hipotensor: dosis inicial de 0,3 mcg/kg/minuto.**

**Pacientes con otros hipotensores: requiere dosis inferiores**

**La dosis promedio posterior es de 3 mcg/kg de peso/minuto, con disminución de las cifras de presión arterial diastólica en un 30-40%, en comparación con los valores previos al tratamiento. Se requiere seguimiento y monitorización continua. Se debe continuar lo más pronto posible con antihipertensivo oral.**

**Población pediátrica:**

**Pacientes sin antihipertensivo instaurado previo: 3 mcg/kg/minuto. En pacientes con tratamiento previo con antihipertensivo se requerirán dosis inferiores.**

**En niños de corta edad no se ha establecido seguridad**

**Población geriátrica: pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores del nitroprusiato de sodio.**

**Solo debe administrarse en perfusión IV, con una solución de dextrosa al 5%. No emplear ninguna otra sustancia en la solución. No inyectar directamente la solución concentrada**

**Excepto en tratamientos breves y en bajas tasas de infusión (<2 µg/kg/minuto), la inyección de nitroprusiato de sodio da lugar a importantes cantidades de ion cianuro, que puede alcanzar niveles tóxicos y potencialmente letales. Por ello, no se deben administrar más de 8 mcg/kg y por minuto para evitar la caída brusca de presión arterial. Si no se consigue la reducción adecuada de la presión arterial después de 10 minutos debe suspenderse el nitroprusiato. El inicio debe ser instaurado en infusión (gota a gota) y regular la velocidad de entrada con el fin de lograr disminución gradual y con seguimiento continuo de la presión arterial por personal especializado**

**Reacciones adversas: Han sido reportadas con una frecuencia entre el 1 al 10% de los pacientes que reciben nitroprusiato: nerviosismo, agitación, desorientación,**

hipotensión, palpitations, dolor precordial, bradicardia, náusea, vomito, dolor abdominal.

Con una frecuencia entre el 0.1 al 1%: hipotiroidismo, acidosis metabólica, visión borrosa, tinnitus, disnea, debilidad.

**Trastornos de la sangre y sistema linfático:** Rara: Metahemobinemia. **Trastornos endocrinos:** Poco frecuentes: Hipotiroidismo. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** poco frecuentes: Acidosis metabólica. **Trastornos psiquiátricos:** poco frecuentes: confusión, psicosis. **Trastornos del sistema nerviosos:** frecuentes: nerviosismo, agitación, desorientación, cefalea. Poco frecuentes: ataxia. Raro: somnolencia, hiperreflexia. **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: visión borrosa, Raro: miosis. **Trastorno del oído:** Poco frecuentes: tinnitus. **Trastornos cardiacos:** hipotensión, cambios, ECG, palpitations, dolor precordial, bradicardia, Raro: taquicardia, arritmias. **Trastornos respiratorios:** poco frecuentes: disnea, raros: hiperventilación. Frecuencia no conocida: Hipoxia.

**Trastorno de la piel:** raro: rash. **Trastorno gastrointestinales:** frecuentes: nauseas, vomito, dolor abdominal, **trastornos musculoesqueléticos:** frecuencia no conocida: miastenia, calambres. **Trastornos generales:** raro: debilidad, frecuencia no conocida: sudoración excesiva, perdida de la consciencia.

**Síntomas relacionados con el descenso brusco de la presión arterial:** nauseas, vomito, sudoración excesiva, cefalea, nerviosismo, agitación, calambres, dolor precordial, palpitations, mareos, debilidad, rash, dolor abdominal, confusión, somnolencia. Reversibles.

**Interacciones:** La utilización conjunta con otros antihipertensivos puede producir incremento del efecto hipotensor. El nitroprusiato de sodio es totalmente incompatible con otros medicamentos, por lo que siempre deberá administrarse de forma aislada. No se debe administrar directamente, sino en forma de infusión intravenosa diluido con una solución de suero glucosado.

**Condicion de venta:** De uso intrahospitalario

**Vía de administración:** Intravenosa

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados desde el numeral 3.1. al

3.16, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 08 de Octubre de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA PABÓN**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora



**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
 Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1