

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 12

#### SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

15, 16, 17 y 18 DE MAYO DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
    - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
    - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
    - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
    - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
    - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
    - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
  - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
  - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
  - 3.11. CONSULTAS
  - 3.17. AUDIENCIAS

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos  
Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 10 de 2017 SEMPB Primera Parte  
Acta No. 10 de 2017 SEMPB Segunda Parte  
Acta No. 11 de 2017 SEMPB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 1. TEMAS A TRATAR

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.1.1.1 STIVARGA®

Expediente : 20123627  
Radicado : 2017023567  
Fecha : 22/02/2017  
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 carcinoma hepatocelular (HCC) que han recibido tratamiento previo con terapia sistémica.

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Sitavrga

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 pos hepática 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.

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas 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 gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula.

#### Isquemia e infarto cardíacos

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio.

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.

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

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

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

#### Hipertensión arterial

Stivarga ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la 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, Stivarga debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Stivarga.

#### Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Stivarga en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se

realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

#### Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la HFSR 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 HFSR 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. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Stivarga o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Stivarga.

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

Stivarga ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalcemia) 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. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes.

#### Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib. No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

#### 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 lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales han demostrado que hay 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 período de lactancia. El 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 el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

#### Mujeres con capacidad de concebir/anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar daño al feto. Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurarse de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado el tratamiento.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

#### Reacciones Adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 4,800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia (= 30%) en pacientes que recibieron Stivarga son dolor, reacción cutánea mano- pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Las reacciones adversas al fármaco más serias en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación e infección gastrointestinal

#### 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 según la Clase de

sistema u órgano. Se utiliza 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 según la siguiente convención: muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ; raros:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ .

Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

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

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia a Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia Incremento de transaminasas	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea mano - pie** Erupción	Alopecia Piel seca  Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anómalo		

\* Se han informado casos mortales

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

# De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (DILI)

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Hemorragia

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 18.2% en pacientes tratados con Stivarga y el 9.5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15.2%), más notablemente epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

### Infecciones

En los 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: 31.6% comparado con 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5.7%), nasofaringitis (4.0%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3.3%) así como neumonía (2.6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga (1.0%) n comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

### Reacción cutánea mano- pie

En los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5% para CRC, 66.7% frente a 15.2% para GIST y 51.3% frente a 7.3% para HCC). En la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34.3% para CRC, 44.7% para GIST y 38.8% para HCC). La incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17.1% (CRC), 22.0% (GIST) y del 12.3% (HCC). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con Stivarga (todos los grados: 74.8% para CRC, 88.2% para GIST y 66.5% para HCC y grado 3: 20.5% para CRC, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC)

### Hipertensión

En los ensayos de fase III controlado con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que reciben placebo (29.6% frente al 7.5% para CRC, 59.1% frente al 27.3% para GIST y el 31.0% frente al 6.2% para HCC). En la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 20.9 % para CRC, 31.1%, para GIST y 15.8% para HCC). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CRC), del 27.3% (GIST) y del 15.2% (HCC). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo de GIST.

### Lesión hepática grave

En la mayoría de los casos de lesión hepática grave, la disfunción hepática tuvo una aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón hepatocelular de lesión con elevaciones de transaminasa >20xULN, seguida de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesión hepática grave con desenlace mortal en pacientes japoneses (~1.5%) tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que no eran japoneses (<0.1%).

### 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 4a, Tabla 5 y en la Tabla 6:

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 (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAAŞ (N=500)			Placebo más la MAAŞ (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
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	34.8	3.6	0.4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
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
Trastornos hepatobiliares						
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
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0
Investigaciones						
Incremento 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 (CTCAE), Versión 3.0						
** Índice internacional normalizado						
# Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0						

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CRC (CORRECT), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Stivarga en el ensayo clínico de fase III en pacientes asiáticos con CRC (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%).

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Inhibidores/inductores del CYP3A4

Los datos in vitro indican que el regorafenib es metabolizado tanto por el citocromo CYP3A4 como por 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 (ABC) 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 fuertes 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 en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

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 de la exposición media del regorafenib (ABC) 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 de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

#### 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 uridina difosfato glucuronosiltransferasas 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 una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en el ABC de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

**Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y sustratos de glucoproteína-P**  
La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3.8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4.6 veces en la C máx.

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BCRP concomitantemente (p. ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BCRP.

#### Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 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 y CYP2C19 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 concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera.

Si se omite una dosis de Stivarga, 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. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

#### Tabla 1: Modificaciones de la dosis

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 160mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea mano-pie (HFSR)/ síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

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 aparece ninguna mejora 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 criterio del médico tratante.
	Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2ª aparición	Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	3ª aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1.

		Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante
	4ª aparición	Suspender el tratamiento
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 reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante
	2ª 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 reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3.º aparición	Suspender el tratamiento

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 ≤ 20 veces el ULN (Grado 3)	1ª 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.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

El regorafenib se elimina principalmente por vía hepática. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en estos pacientes.

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.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

#### Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o la eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia. Se observó mayor incidencia de reacción cutánea mano-pie (HFSR), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente en japoneses) tratados con Stivarga en

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inseto versión 09 / 17 de Octubre de 2016.
- Información para prescribir versión 09 / 17 de Octubre de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado presentó un corte de los resultados obtenidos en el estudio fase III RESORCE de febrero de 2016, pero que el mismo está proyectado para culminarse en febrero de 2018, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que es necesario esperar los resultados finales de dicho estudio con el propósito de hacer un análisis riesgo/beneficio con datos más sólidos. Lo anterior, teniendo en cuenta que los resultados parciales presentan altas tasas de eventos adversos serios y severos como síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar (52.3 vs 6.7), diarra (41.2 vs 15), hipertensión (30.7 vs 6.2), entre otros, los cuales comprometen evidentemente la calidad de vida de los pacientes versus la marginalidad en la eficacia en parámetros como la supervivencia libre de progresión.

En cuanto al plan de gestión de riesgo, sin bien se considera adecuado de acuerdo con la complejidad de la molécula y de la indicación propuesta, no se plantean medidas adicionales a la farmacovigilancia pasiva o de rutina y a las actividades de medidas de minimización de riesgos (MMR) enfocadas al etiquetado e inserto del medicamento. Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente se considera pertinente puntualizar las estrategias de educación a los médicos prescriptores y evaluación del impacto de las mismas en el contexto nacional, teniendo en cuenta la amplia descripción realizada en el PGR, con el objetivo de fortalecer el conocimiento de los riesgos identificados y los riesgos potenciales.

### 3.1.1.2 LYNPARZA® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20124752  
 Radicado : 2017036675  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc

Composición: Cada Cápsula contiene 50 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Cápsula

**Indicaciones:** Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas 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  $\leq$  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 embrionofetal**

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 Lynparza 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.

#### Lista tabulada de reacciones medicamentosas adversas a partir de estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1248 pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos, en la indicación terapéutica a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conocía la exposición del paciente. En la Tabla 1 están organizadas las Reacciones Medicamentosas Adversas según el Sistema de Clase Orgánica MedDRA (SOC) MedDRA y luego según el término preferido MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan según la frecuencia decreciente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10.000$ ) incluyendo informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas durante los ensayos clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia <sup>a</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia <sup>a</sup>	Frecuente	Frecuente

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Frecuente	Frecuente
	Leucopenia <sup>a</sup>	Frecuente	Frecuente
	Linfopenia	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del sistema inmune	Rash <sup>a</sup>	Frecuente	-
	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	Infrecuente	-
	Dermatitis <sup>a</sup>	Infrecuente	-
Trastornos de metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuente	Infrecuente
	Cefalea	Muy frecuente	Infrecuente
	Disgeusia	Muy frecuente	-
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuente	Frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente	-
	Estomatitis	Frecuente	Infrecuente
	Dolor abdominal alto	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente	Frecuente
Investigaciones	Aumento de la creatinina	Frecuente	Infrecuente
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuente	-

<sup>a</sup> La anemia incluye PTs de anemia, hemoglobina disminuida, recuento de células sanguíneas rojas disminuido, y hematocrito disminuido; Neutropenia incluye PTs de neutropenia, granulocitopenia, recuento de granulocitos disminuido y recuento de neutrófilos disminuido, neutropenia febril y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye PTs de trombocitopenia, recuento plaquetario disminuido y plaquetocrito disminuido; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento de células sanguíneas blancas disminuido; Rash incluye PTs de rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso, rash exfoliativo y eritema generalizado; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 o 2); sin embargo, existen informes de CTCAE grado 3 y eventos de mayor grado. La anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado  $\geq 3$  reportada en estudios clínicos, con la primera aparición reportada generalmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (reducciones) CTCAE grado  $\geq 2$  desde el nivel basal en la hemoglobina fue 20%, recuento absoluto de neutrófilos 15%, plaquetas 5%, linfocitos 30% y leucocitos 20% (todos los % son aproximados).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde bajo hasta normal en el nivel inicial, hasta por encima del límite superior normal fue aproximadamente 55%. Los niveles parecieron retornar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda el examen a nivel inicial, seguido por monitoreo mensual de los recuentos sanguíneos completos durante los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento, el cual puede requerir interrupción de la dosis o reducción y/o tratamiento adicional.

### Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (elevaciones) CTCAE grado  $\geq 2$  desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue aproximadamente 15%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado, mostraron un incremento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial, que permaneció constante con el transcurso del tiempo y retornó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. 90% de pacientes tenían valores de creatinina de grado 0 CTCAE en el nivel inicial, y 10% tenía grado 1 CTCAE al inicio.

### Náuseas y vómito

Generalmente, se reportaron náuseas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se informó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de pacientes. Se informó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

Interacciones: 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 agentes mielosupresores para el tratamiento del cáncer.

#### Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Probablemente la eliminación de olaparib es independiente de la formulación; por consiguiente, se ha extrapolado la interacción medicamentosa de la tableta y los hallazgos de daño de órgano para informar el ajuste de la dosis de cápsula de Lynparza.

#### Inhibidores de CYP3A potentes y moderados

Las CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib [formulación en tableta] con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) aumentó 42% la C<sub>max</sub> de olaparib e incrementó 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también de otros inhibidores potentes de CYP3A, tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza.

El modelado farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán la eliminación de olaparib, y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, tales como, pero no limitados a ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol y verapamilo con Lynparza. ¡Error! Marcador no definido.

Si se deben coadministrar inhibidores de CYP3A potentes o moderados, es necesario reducir la dosis de Lynparza.

Tampoco se recomienda consumir jugo de toronja durante el tratamiento con Lynparza por cuanto es un inhibidor de CYP3A.

#### Inductores de CYP3A potentes y moderados

La coadministración de olaparib [formulación en tableta] con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) redujo 71% la C<sub>max</sub> de olaparib y 87% la AUC. Por consiguiente, es posible que los inductores de CYP3A pudieran disminuir sustancialmente la eficacia clínica de Lynparza, y por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes tales como, pero no limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con Lynparza.

El modelado PBPK ha demostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán el AUC de olaparib aproximadamente 50%, y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe

coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico debe tener presente un potencial de disminución de la eficacia de Lynparza.

#### Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

##### Interacciones con CYP

Se ha demostrado tanto la inducción como la inhibición de CYP3A4 in vitro, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib in vivo es inhibición débil de CYP3A. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos sensibles a CYP3A o sustratos con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

Se ha demostrado in vitro la inducción de CYP1A2 y 2B6, teniendo mayor probabilidad el CYP2B6 de ser inducido hasta una magnitud clínicamente relevante. Por consiguiente, al ser coadministrado, Lynparza puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

##### Interacciones con transportador de medicamento

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor in vitro de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si se administra Lynparza en combinación con cualquier estatina.

##### Interacciones con los alimentos

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 tumoral) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estatus de mutación BRCA se debe determinar por medio de un laboratorio experimentado utilizando un método validado.

##### 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

##### Para eventos adversos

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).

#### Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de usar agentes alternativos. Si se debe administrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). Si se debe administrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 200 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 400 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: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 - 50 ml/min), la dosis recomendada de Lynparza es 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 600 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño

renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) dado que no existen datos en dichas pacientes. Lynparza se puede administrar a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 - 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza se puede administrar a pacientes con daño hepático leve (Child-Pugh clasificación A) sin ajuste de la dosis. El uso de Lynparza no se recomienda para pacientes con daño hepático moderado o severo, puesto que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Fuente Doc ID-003537493 Versión 1.0
- Información para prescribir Clave 1-2017. Fecha de preparación de la versión: Marzo 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, si bien la información corresponde a una nueva solicitud, la misma no permite modificar el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.3., ya que se considera que sigue siendo insuficiente para establecer un balance beneficio-riesgo favorable por lo que es necesario tener información con nuevos datos derivados de estudios fase III que permitan confirmar o descartar lo sugerido por los estudios previos.

Adicionalmente, la Sala observa que no solo los datos de sobrevida global sino aún los datos de supervivencia libre de progresión aún siguen siendo inmaduros, por lo que es prematuro considerar que este desenlace sea un indicador adecuado sobre la real eficacia del producto de la referencia.

Adicionalmente, la sala aclara que si bien el medicamento ha sido aceptado para uso en otros países, estos se ha hecho a través de procedimientos especiales condicionados (acelerados, “fast track”) a ciertos parámetros de verificación con datos de estudios clínicos en curso o propuestos.

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo se evidencia que no se contemplan dentro de los riesgos identificados la elevación de los niveles de creatinina. Así mismo,

no se describen en el plan de farmacovigilancia y en las medidas de minimización de riesgos (MMR) poblaciones con información faltante como la pediátrica, mujeres embarazadas y lactantes. Se considera importante su inclusión, toda vez que es población susceptible de presentar la patología y no se encuentra incluida en las contraindicaciones del producto. Adicionalmente, se debe incluir las acciones para medir la eficacia de las medidas de minimización de riesgos (MMR) propuestas, sobre todo para riesgos potenciales tan importantes con síndrome mielodisplásico agudo (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA).

### 3.1.1.3. VENCLEXTA

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

#### Composición:

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

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Venclexta™ está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción del 17 p que han recibido al menos una terapia anteriormente.

Contraindicaciones: El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento.

#### Precauciones y Advertencias: Síndrome de Lisis Tumoral

En pacientes con LLC previamente tratados y con alta carga tumoral ha ocurrido el síndrome de lisis tumoral, incluyendo eventos fatales cuando fueron tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar reducción rápida del tumor, y por lo tanto posee un riesgo para SLT (Síndrome de Lisis Tumoral) en la fase inicial de aumento de dosis durante las primeras 5 semanas. A partir de las 6-8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax y en cada incremento de dosis, pueden ocurrir cambios en los electrolitos consistentes con SLT que requieren un rápido manejo.

El SLT es un cúmulo de diferentes factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $\geq 25 \times 10^9/L$ ) están en alto riesgo de SLT cuando inicien venetoclax. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl]  $< 80$  mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. Se deben evaluar los pacientes en riesgo y deben recibir la profilaxis adecuada para SLT, incluyendo hidratación y anti hiperuricémicos. Se debe monitorear la química sanguínea y manejar las anomalías rápidamente. Interrumpir la dosificación si se requiere. Emplear más medidas intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo total aumente.

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

#### Neutropenia

Ha ocurrido neutropenia Grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax. Se recomienda monitorear los recuentos sanguíneos completos durante el periodo de tratamiento. Se recomienda la interrupción o reducción de las dosis en neutropenia severa. Considerar medidas de soporte incluyendo antimicrobianos para cualquier signo de infección y el uso profiláctico de factores de crecimiento (p.ej., G-CSF).

#### Inmunización

La seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante o posterior a la terapia con venetoclax no ha sido estudiada. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con venetoclax y de allí en adelante hasta la recuperación de las células B.

#### Reacciones Adversas:

#### Experiencia de los Estudios Clínicos

La seguridad de venetoclax se basa en datos combinados de 240 pacientes tratados con venetoclax en dos estudios de fase 2 y uno de fase 1. Para los estudios se reclutaron pacientes con LLC previamente tratados, incluyendo 160 pacientes con delección 17p y 44 pacientes en quienes había fallado un inhibidor de la vía de receptores de las células B. Los pacientes fueron tratados con monoterapia de venetoclax 400 mg una vez al día posterior a un programa de aumento de dosis.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado fueron neutropenia (incluyendo recuento de neutrófilos bajo) diarrea, náuseas, anemia (incluyendo hemoglobina baja), infecciones del tracto respiratorio superior, trombocitopenia (incluyendo recuento bajo de plaquetas) y fatiga.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas ( $\geq 2\%$ ) no relacionadas con la progresión de la enfermedad fueron neumonía, neutropenia febril, pirexia, anemia hemolítica autoinmune, anemia y SLT.

La interrupción debido a reacciones adversas no relacionadas con la progresión de la enfermedad ocurrió en 8.8% de los pacientes.

Se realizaron ajustes de dosis debido a reacciones adversas en 9.6% de los pacientes. Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado cuando se inicia venetoclax. En los estudios de búsqueda de la dosis de la fase inicial 1, los cuales tuvieron una fase de aumento más corta (2 a 3 semanas) y dosis de inicio mayores, la incidencia de SLT fue de 12% (9/77; 4 SLT por laboratorio, 5 SLT clínicos) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 requirió diálisis.

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y la modificación de las medidas de profilaxis y monitoreo. En los estudios clínicos de venetoclax, los pacientes con algún ganglio linfático  $\geq 10$  cm o aquellos con RAL  $\geq 25 \times 109/L$  y algún ganglio linfático  $\geq 5$  cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación más intensa y monitoreo para el primer día de dosificación a 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento.

En 66 pacientes con LLC que iniciaron con una dosis diaria de 20 mg e incrementos a 5 semanas hasta 400 mg, la tasa de SLT fue de 6%. Todos los eventos fueron de SLT por laboratorio (anormalidades de laboratorio que cumplían  $\geq 2$  de los siguientes criterios en 24 horas para cada uno: potasio  $>6$  mmol/L, ácido úrico  $>476$   $\mu\text{mol/L}$ , calcio  $<1.75$  mmol/L, o fósforo  $>1.5$  mmol/L; o intervención médica) y ocurrieron en pacientes que tenían un ganglio(s) linfático(s)  $\geq 5$  cm o RAL  $\geq 25 \times 109/L$ . En estos pacientes no se observó ningún SLT con consecuencias clínicas, tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte repentina y/o convulsiones. Todos los pacientes tuvieron CrCl  $\geq 50$  mL/min.

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

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

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado $\geq 3$ (%) N=66
SLT <sup>a</sup> por laboratorio	6	6
Hipercalemia <sup>b</sup>	20	2
Hiperfosfatemia <sup>c</sup>	15	3

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado $\geq 3$ (%) N=66
Hipocalcemia <sup>d</sup>	9	3
Hiperuricemia <sup>e</sup>	6	2

<sup>a</sup>Resultados anormales de laboratorio que cumplen  $\geq 2$  de los siguientes criterios en 24 horas de cada uno: potasio  $>6$  mmol/L, ácido úrico  $>476$   $\mu$ mol/L, calcio  $<1.75$  mmol/L, o fósforo  $>1.5$  mmol/L; o intervención médica.  
<sup>b</sup>Hipercalemia/ potasio sanguíneo bajo.  
<sup>c</sup>Hiperfosfatemia/ fósforo sanguíneo alto.  
<sup>d</sup>Hipocalcemia/ calcio sanguíneo bajo.  
<sup>e</sup>Hiperuricemia/ ácido úrico sanguíneo aumentado.

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

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

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia (Todos los Grados)	Término Preferido
Infecciones e infestaciones	Muy Común	Infección del tracto respiratorio alto
	Común	Neumonía Infección del tracto urinario
Trastornos del Sistema Linfático y sanguíneo	Muy Común	Neutropenia <sup>a</sup>
	Común	Neumonía febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Común	Hiperfosfatemia <sup>b</sup>
	Común	Síndrome de lisis tumoral Hipercalemia <sup>c</sup> Hiperuricemia <sup>d</sup> Hipocalcemia <sup>e</sup>
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Diarrea Vómito Nauseas Constipación
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración	Muy Común	Fatiga
Investigaciones	Común	Creatinina sanguínea alta

<sup>a</sup>Neutropenia/Recuento de neutrófilos bajo.  
<sup>b</sup>Hiperfosfatemia/fósforo sanguíneo alto.  
<sup>c</sup>Hipercalemia/potasio sanguíneo alto.

<sup>d</sup>Hiperuricemia/ácido úrico sanguíneo alto.  
<sup>e</sup>Hipocalcemia/calcio sanguíneo bajo.

#### Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre Venetoclax

El Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4.

#### Inhibidores de la CYP3A

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

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

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

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

#### Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

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

#### Inductores de la CYP3A

La coadministración de una dosis diaria de rifampicina, un inductor fuerte de la CYP3A, disminuyó la  $C_{max}$  de venetoclax en 42% y el  $ABC_{\infty}$  en 71%. Evitar el uso concomitante de venetoclax con inductores fuertes de la CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san juan) o inductores moderados de la CYP3A (p.ej., bosentan,

efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Considerar tratamientos alternativos con menos inducción de la CYP3A.

### Efectos de Venetoclax Sobre Otros Medicamentos

#### Warfarina

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

#### Guías de Dosificación

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

#### Régimen Recomendado de Dosificación

La dosis de inicio de venetoclax es 20 mg una vez al día por 7 días. La dosis de venetoclax se debe administrar de acuerdo a un programa de aumento (titulación de la dosis) hasta la dosis recomendada diaria de 400 mg en un período de 5 semanas como se muestra en la siguiente tabla. El programa de aumento de la dosificación de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citoreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

#### Programa de dosificación para la Fase de Aumento

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

#### Dosis Omitidas

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

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

#### Evaluación de Riesgo para el Síndrome de Lisis Tumoral

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

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

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

#### Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral

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

- Hidratación: Asegurar una adecuada hidratación antes de iniciar la terapia con venetoclax y a través de la fase de aumento, especialmente el primer día de cada aumento de dosis. Administrar líquidos intravenosos como se indica, con base en el riesgo total de SLT o en aquellos que no pueden mantener una adecuada hidratación oral.
- Agentes anti hiperuricémicos: Administrar agentes reductores del ácido úrico (p.ej., alopurinol) a los pacientes con niveles de ácido úrico elevados o en riesgo de SLT. Empezar 2-3 días antes de la iniciación de venetoclax; considerar continuar en la fase de aumento.
- Exámenes de laboratorio:
  - Pre-dosis: Para todos los pacientes, hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar venetoclax para evaluar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Volver a hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar cada aumento de dosis subsecuente de venetoclax.
  - Post-dosis: Para los pacientes con riesgo de SLT, monitorear la química sanguínea a las 6-8 horas y a las 24 horas después de iniciar venetoclax. Corregir pronto las

anomalías electrolíticas. No administrar la siguiente dosis hasta que se hayan evaluado los resultados de la química sanguínea de las últimas 24 horas. Seguir el mismo programa de monitoreo cuando inicie cada aumento subsecuente de dosis.

- Hospitalización: Con base en la evaluación médica, algunos pacientes, en especial aquellos con gran riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización el día de la primera dosis de venetoclax para profilaxis más intensa y monitoreo en las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para las dosis de aumento subsiguientes, con base en el análisis de riesgo.

#### Modificación De la Dosis con base en la Toxicidad

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

#### Modificación de la Dosis para el Síndrome de Lisis Tumoral

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

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

#### Modificación de la Dosis por Otros tipos de Toxicidad

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

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

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

#### Modificación de la Dosis por Toxicidad Durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis en la Interrupción, mg	Dosis de Reinicio, mg <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Continuar la dosis reducida por 1 semana antes de aumentar la dosis.

### Modificaciones de la Dosis por Uso con inhibidores de la CYP3A

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

Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados de la CYP3A en la iniciación y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos dos veces las dosis de inicio y de aumento de venetoclax. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con una dosis diaria estable de venetoclax, reducir al menos dos veces la dosis de venetoclax cuando se use concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se use concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad. Reanudar la dosis de venetoclax que se usó antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A, 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor

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. 2017001732, emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad química
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002

- Inseto versión CCDS 04961115; Noviembre 2015 allegado mediante radicado No. 2016137930
- Información para prescribir Versión CCDS 04961115; Noviembre 2015 allegado mediante radicado No. 2016137930

**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.

#### 3.1.1.4. ZINOSAL 12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20110672  
 Radicado : 2016076844 / 2017003581  
 Fecha : 13/01/2017  
 Interesado : Novamed S.A  
 Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene de tianeptina 12.5 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Zinosal está indicado en el tratamiento de la depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la tianeptina sódica o a alguno de los excipientes.
- Administración simultánea con IMAO no selectivos

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:

La tianeptina no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos, se observaron conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, comportamiento confrontativo e ira) con mayor frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. No obstante, si basándose en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar la aparición de síntomas relacionados con el suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puede que la mejoría no aparezca en las primeras semanas de tratamiento o más, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que hayan mejorado. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse estrechamente durante el tratamiento. Un metanálisis de estudios clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepresivos.

Durante el tratamiento, sobre todo al comienzo y tras la modificación de la dosis, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con riesgo alto.

Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas.

- Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento.
- Si se necesita anestesia general, tendrá que informarse al anestesista sobre el uso de tianeptina y deberá suspenderse el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención.
- En caso de urgencia, la operación podrá llevarse a cabo sin período de lavado intermedio y se instaurará vigilancia perioperatoria.
- Como ocurre con todos los psicofármacos, el producto no debe suspenderse de forma brusca. La dosis tiene que reducirse gradualmente durante un periodo de 7 a 14 días.
- No está recomendado el consumo de alcohol durante el tratamiento. En caso de antecedentes de alcoholismo o drogodependencia, debe tenerse especial precaución para evitar el aumento de la dosis.
- Tianeptina debe usarse con precaución en pacientes con un historial de manía. Se interrumpirá el tratamiento con tianeptina si el paciente entrase en fase de manía.
- No deben superarse las dosis recomendadas

En caso de insuficiencia renal, se considerará la posibilidad de reducir la dosis.

Reacciones adversas:

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con tianeptina. Se clasifican atendiendo a su frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $\geq 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento. Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepatobiliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

La intensidad y la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos disminuyen con la duración del tratamiento y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento.

En la mayoría de los casos, puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de la tianeptina de los síntomas somáticos habituales de los pacientes depresivos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:

El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO.

- Depresores del SNC: Tianeptina debe usarse con precaución con otros depresores del SNC
- Alcohol: No es aconsejable la combinación con alcohol.

Mianserina: debido al efecto antagonista observado en modelos animales.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis normal es de 3 comprimidos recubiertos con película al día (12, 5 mg de tianeptina sódica), uno por la mañana, uno al mediodía y uno por la noche.

Los comprimidos deben tomarse antes de las comidas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con ayuda de un poco de agua.

Uso en pacientes mayores de 70 años:

La dosis en los pacientes mayores de 70 años deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años):

Zinosal no debe administrarse normalmente a niños y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

La dosis en los pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis.

Duración del tratamiento:

- Pueden pasar varias semanas antes de que empiece a sentirse mejor. Por tanto, deberá seguir tomando Zinosal aunque tarde algún tiempo en notar una mejoría de su estado.
- No modifique la dosis de su medicamento sin hablar antes con su médico.
- Siga tomando los comprimidos durante el tiempo que le recomiende su médico. Si interrumpe el tratamiento demasiado pronto, podrían reaparecer los síntomas. Se recomienda mantener el tratamiento durante un mínimo de 6 meses después de que se sienta bien de nuevo.

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. 2016015098 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.6., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que para establecer el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, es necesario considerar no sólo la eventual eficacia del principio activo tianeptina en pacientes que cursan con depresión mayor, sino sus potenciales riesgos, entre ellos los de abuso como agente psicotrópico, por tanto, no se encuentran nuevos elementos que lleven a modificar lo señalado en las Normas Farmacológicas como agente ventajosamente sustituido.

**3.1.1.5. LATUDA 20 mg  
LATUDA 40 mg  
LATUDA 80 mg**

Expediente : 20122576  
Radicado : 2017011349  
Fecha : 31/01/2017  
Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

**Composición:**

Cada tableta contiene 20 mg de clorhidrato de lurasidona

Cada tableta contiene 40 mg de clorhidrato de lurasidona

Cada tableta contiene 80 mg de clorhidrato de lurasidona

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Latuda® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Latuda® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar), como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o cualquiera de los componentes de la formulación.

Contraindicada con el uso concomitante de:

- Inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol).
- Inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina)

Advertencias y precauciones: Antes de tomar Latuda®, se debe informar al médico si el paciente o su familia tiene o ha tenido:

- Psicosis relacionada con la demencia (especialmente en los adultos mayores);
- Síndrome neuroléptico maligno, (reacción a algún medicamento con el aumento repentino de la temperatura corporal, presión arterial extremadamente alta y convulsiones severas);
- Discinesia tardía (reacción a algún medicamento que causa movimientos anormales de la lengua, u otros movimientos incontrolados de la cara (boca, lengua, mejillas o la mandíbula) que también puede afectar brazos y piernas);
- Enfermedad de la sangre con un número reducido de leucocitos (por ejemplo, leucopenia y neutropenia);
- Comportamiento o pensamientos suicidas;
- Diabetes o elevación de azúcar en la sangre;
- Altos niveles de prolactina;

- Altos niveles de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL, o bajos niveles de colesterol HDL;
- Valores de presión arterial extremadamente bajas que ocurren después de que uno se quede de pie durante un largo período o cuando uno se levanta después de estar sentado o acostado;
- Condiciones que podrían predisponer al paciente a la hipotensión, tales como problemas cardíacos (p. ej., insuficiencia cardíaca, historial de infarto de miocardio, isquemia, historial de problemas de ritmo cardíaco con anomalías de conducción (arritmia o condición conocida como prolongación de intervalo QT), problemas vasculares cerebrales (p. ej., ACV), deshidratación, hipovolemia (reducción del volumen de la sangre) y el tratamiento con medicamentos antihipertensivos;
- Crises convulsivos;
- Problemas de hígado o riñón;
- Cualesquiera otras condiciones médicas.

Latuda® no es recomendado para uso durante el embarazo o la lactancia. No se sabe si Latuda® pasa a la leche materna. Sin embargo, si es necesario tomar Latuda® durante el embarazo o la lactancia, la paciente y su médico deben discutir los beneficios y riesgos de tomarlo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las orientaciones de un médico

#### Reacciones adversas:

Reacciones observadas durante los estudios de lurasidona en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar:

Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ): acatisia, dolor de cabeza, insomnio, náusea, parkinsonismo y somnolencia.

Frecuentes ( $\geq 1\%$  y  $<10\%$ ): agitación, ansiedad, dolor de espalda, prolactina elevada, CPK elevada, disminución de apetito, diarrea, mareos, distonia, dispepsia, sarpullido (RASH), inquietud, salivación excesiva, vómitos y aumento de peso.

Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  y  $<1\%$ ): sueños anormales, dolor abdominal, amenorrea, anemia, bloqueo AV de primer grado, triglicéridos elevados, bradicardia, disartria, disuria, dismenorrea, disfunción eréctil, gastritis, aumento de la sensibilidad, pánico, prurito, hipotensión ortostática, trastornos del sueño, ideación suicida\*, síncope, taquicardia, discinesia tardía, urticaria y vértigo.

\*Ideación suicida puede incluir términos conceptualmente similares tales como intento de suicidio, depresión suicida y comportamiento suicida.

Raras ( $\geq 0,01\%$  y  $<0,1\%$ ): angina pectoris, angioedema, visión borrosa, dolor en el pecho, accidente cerebrovascular, ginecomastia, disfagia, galactorrea, leucopenia, neutropenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, convulsiones, muerte súbita.

No conocida: hipersensibilidad.

Experiencia post-comercialización: hipersensibilidad. La hipersensibilidad puede incluir síntomas tales como hinchazón de la garganta, hinchazón de la lengua, urticaria y síntomas de angioedema

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o iniciará cualquier otro medicamento (con o sin fórmula médica), suplementos Fitoterapéuticos y / o vitaminas. Esto es especialmente importante si está tomando:

- Cualquier medicamento que actúe en el cerebro, ya que los efectos de esta droga pueden ser negativamente aditivos con los efectos de Latuda® en su cerebro;
- Medicamentos que disminuyen la presión arterial, ya que este fármaco también puede reducir la presión arterial;
- medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa) ya que este fármaco puede reducir sus efectos;
- medicamentos que contienen derivados de alcaloides del ergot (utilizados para tratar la migraña) y otros fármacos que incluyen la terfenadina y el astemizol (utilizados para tratar la fiebre del heno y otras condiciones alérgicas), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos), pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), quinidina (utilizado para tratar afecciones cardíacas), bepridil (utilizado para tratar el dolor en el pecho).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de este medicamento durante el tratamiento con Latuda®.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el nivel de lurasidona en la sangre:

- Atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir (para tratar la infección por VIH);
- Diltiazem (para tratar presión arterial elevada);
- Ciprofloxacina, eritromicina (para tratar infecciones);
- Fluconazol (para tratar las infecciones por hongos);
- Verapamilo (para tratar presión arterial elevada o dolor en el pecho);
- Imatinibe (para tratar el cáncer en los tejidos que forman la sangre).

Los siguientes medicamentos pueden reducir el nivel de lurasidona en la sangre:

- Efavirenz, etravirina (para tratar la infección por VIH);
- Modafinilo (para el tratamiento de la somnolencia);
- Bosentana (para tratar la presión arterial elevada o úlceras en los dedos).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de Latuda®.

Durante el uso de Latuda®, se debe evitar:

- Pomelo (fruta o zumo), ya que esta fruta puede afectar a la cantidad de Latuda® en la sangre.
- Conducir, operar maquinaria o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo Latuda® le afecta. Latuda® puede causar sueño

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Latuda® debe ser tomado exactamente de la manera orientada por el profesional de la salud. No cambie la dosis por su cuenta.

Latuda® debe ser tomada por vía oral con alimentos (por lo menos 350 calorías). Tragar la (s) tableta (s) entera (s) con agua. Se debe tomar el medicamento regularmente todos los días a la misma hora del día, para que sea más fácil de recordarse. Se debe tomar este medicamento con alimentos o después de alimentarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe especificar las razones por las cuales el Síndrome neuroléptico maligno (NMS) se relaciona dentro del Plan de Gestión del Riesgo como riesgo potencial y no como un riesgo identificado, tal y como se registra en el PBRER y en otros países.

### 3.1.1.6. ORPHACOL

Expediente : 20121686  
 Radicado : 2016188803  
 Fecha : 28/12/2016  
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 50 mg de ácido cólico  
 Cada cápsula contiene 250 mg de ácido cólico

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Orphacol está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa o una deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante de fenobarbital con ácido cólico.

Advertencias y precauciones: El tratamiento con ácido cólico debe interrumpirse si la función hepatocelular, medida por el tiempo de protrombina, no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. Se debe observar una reducción concomitante de la cifra total de ácidos biliares en orina. Ahora bien, el tratamiento debe interrumpirse antes si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

#### Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico nuevo o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico en estos pacientes se debe determinar y ajustar como se describe arriba, aunque es posible que en estos pacientes sea necesaria y segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

#### Excipientes

Orphacol cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas: A continuación se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos gastrointestinales: Diarrea
- Trastornos hepato biliares: Elevación de las transaminasas, Cálculos biliares
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Orphacol. Estas reacciones desaparecieron al reducir la dosis y sugieren una sobredosis. En los pacientes que presenten prurito y/o diarrea persistente debe investigarse la posibilidad de una sobredosis, para lo cual habrá que determinar la concentración de ácidos biliares en suero y/u orina.

Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

#### Población pediátrica

Los datos presentados sobre seguridad se refieren principalmente a pacientes pediátricos. Los estudios publicados no son suficientes para detectar diferencias en la seguridad del ácido cólico entre grupos de edad pediátrica ni entre pacientes pediátricos y adultos

Interacciones: El fenobarbital antagoniza el efecto del ácido cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta 5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidoreductasa o deficiencia de  $\Delta 4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa tratados con ácido cólico. En estos pacientes deben utilizarse tratamientos alternativos.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico por inhibición de la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de ácidos biliares, así como su farmacodinámica por inhibición del colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa. Debe evitarse su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustarse la dosis de ácido cólico en consecuencia.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y algunos antiácidos (como el hidróxido de aluminio) se unen a los ácidos biliares y hacen que estos se eliminen. La administración de estos medicamentos reduce supuestamente el efecto del ácido cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene que separarse de la administración de ácido cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

No se han estudiado los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

La dosis tiene que ajustarse para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles cromatográficos de ácidos biliares en sangre y/u orina.

La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos bajo Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188803
- Resumen de Características del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 2016188803

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar de acuerdo al régimen posológico la no presentación de estudios preclínicos y allegar el reporte final del estudio CAC-002-01.

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información de actualización con respecto de la epidemiología de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios en Colombia**

**En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo, se considera necesario allegar la información contenida en el PBRER por la reciente entrada en comercialización del producto, de acuerdo a la periodicidad de entrega internacional cada vez que se genere este documento, con su respectiva evaluación del riesgo.**

**Así mismo, se debe realizar el PGR actualizado, cada vez que se requiera realizar un cambio de su información documental con base en la información presentada en los PBRER, análisis de la compañía y/o solicitud de la agencia sanitaria.**

**Por último, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo ácido cólico es un producto natural también producido por el hombre (es un ácido primario de bilis y un producto final del colesterol).**

### 3.1.1.7 TREMFYA

Expediente : 20123370  
 Radicado : 2017020265  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : Janssen Cilag S.A  
 Fabricante : Cilag AG

Composición: Cada jeringa prellenada por 1mL contiene 100mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Psoriasis en placa

Adultos

Tremfya™ por administración subcutánea (SC) está indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas moderada a severa que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Contraindicaciones: Ninguna.

Precauciones y Advertencias: Advertencias y precauciones

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue  $\leq 0.2\%$ . El tratamiento con Tremfya™ no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes

con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

### Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

### Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de Tremfya™ con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con Tremfya™ no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan a condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis

El perfil de seguridad de Tremfya™ en sujetos con psoriasis en placa moderada a severa se basa en los datos de los estudios Fase 2 (PSO2001) y Fase 3 (Voyage 1, Voyage 2, Navigate). De los 1748 pacientes tratados con Tremfya™, 1393 sujetos fueron expuestos durante al menos 6 meses (24 semanas) y 728 sujetos fueron expuestos durante al menos 1 año (es decir, tratados hasta la Semana 48). La mayoría de los sujetos (n = 1583) recibieron un régimen de dosificación de 100 mg de Tremfya™ como inyección subcutánea cada 8 semanas.

### Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al Tremfya™ se presentan en la Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas refleja el tratamiento con Tremfya™ 100 mg administrado por vía subcutánea en 823 sujetos con psoriasis en placa moderada a severa en el período de 16 semanas controlado con placebo de Voyage 1 y Voyage 2. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro de las clases de sistemas y órganos designadas en orden de frecuencia decreciente, usando la siguiente convención:

Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )

Comunes (frecuentes): ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ )

Poco frecuentes (infrecuentes): ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ )

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Infecciones e infestaciones	Frecuente: gastroenteritis
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente: eritema en el sitio de la inyección Poco frecuente: dolor en el sitio de la inyección

### Gastroenteritis

En Voyage 1 y Voyage 2, durante el período controlado con placebo, se reportó gastroenteritis con más frecuencia en el grupo tratado con Tremfya™ (1.1%) que en el grupo placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis fueron no serios y no condujeron a la discontinuación de Tremfya™ hasta la semana 48.

### Reacciones en el sitio de la inyección

En Voyage 1 y Voyage 2 hasta la semana 48, 0.7% de las inyecciones de Tremfya™ y 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el sitio de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el sitio de la inyección y dolor en el sitio de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue serio y ninguno produjo la discontinuación de Tremfya™

### Interacciones: Interacciones con sustratos de CYP450

Un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la actividad de las enzimas del CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4). Estos resultados sugieren que no hay necesidad de ajustes de las dosis para los sustratos de CYP450.

### Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras un paciente está sometido a la terapia con Tremfya™

### Dosificación y Grupo Etario: Adultos (18 años o más)

### Vía de Administración: Administración subcutánea (SC)

### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

- Inserto versión 8 de Noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 8 de Noviembre de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que en cuanto al Plan de Gestión de Riesgos el interesado debe incluir un seguimiento al riesgo potencial de carcinogenesis y mutagenesis.

**3.1.1.8 LURASIDONA 20mg  
LURASIDONA 40mg  
LURASIDONA 60mg  
LURASIDONA 80mg  
LURASIDONA 120mg**

Expediente : 20113805  
Radicado : 2016116162  
Fecha : 23/08/2016  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

**Composición:**

Cada tableta contiene lurasidona clorhidrato 20 mg.  
Cada tableta contiene lurasidona clorhidrato 40 mg.  
Cada tableta contiene lurasidona clorhidrato 60 mg.  
Cada tableta contiene lurasidona clorhidrato 80 mg.  
Cada tableta contiene lurasidona clorhidrato 120 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

**Indicaciones:** Desordenes Psicóticos: Tratamiento farmacológico para el manejo de episodios psicóticos agudos en pacientes con esquizofrenia y que generalmente se requieren para su estabilización a largo plazo; para mantener la remisión de síntomas o control y mínimo el riesgo de recaídas.

**Esquizofrenia:** Lurasidona es un antipsicótico atípico administrado por vía oral en el tratamiento agudo de la esquizofrenia en adultos; la esquizofrenia es un trastorno psicótico mayor que frecuentemente tiene efectos devastadores sobre diversos aspectos de la vida del paciente y conlleva un alto riesgo de suicidio y otras conductas peligrosas para la vida.

**Desordenes bipolares:** Episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar, Lurasidona clorhidrato se utiliza por vía oral como monoterapia o tratamiento adyuvante

con litio o valproato para el tratamiento de episodios depresivos mayores asociados con trastorno bipolar (depresión bipolar) en los adultos

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o todos los componentes de la formulación. Se ha reportado angioedema.

Uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4 (por ej., claritromicina, ketoconazol, ritonavir, voriconazol) o inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan).

**Advertencias y precauciones:** Aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia: Pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia que han sido tratados con drogas antipsicóticas corren un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas) revelaron un aumento de 1.6 a 1.7 veces en la mortalidad entre los pacientes geriátricos que recibían principalmente antipsicóticos atípicos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona) en comparación con la observada en pacientes que recibieron placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de mortalidad en pacientes tratados con drogas era cerca de 4.5% en comparación con una tasa alrededor del 2,6% en el grupo tratado con placebo; aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecen ser cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Empeoramiento de la depresión y/o la aparición de ideación suicida y comportamientos (suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento pueden ocurrir en adultos y en pacientes pediátricos.

Este riesgo puede persistir hasta que ocurra remisión clínicamente importante. El suicidio es un riesgo conocido de depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, ellos mismos son los más fuertes predictores de suicidio; Sin embargo, ha sido una preocupación de larga data que los antidepresivos pueden tener un papel en la inducción de empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Análisis combinados de estudios a corto plazo, controlados con placebo de los antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros antidepresivos) han demostrado un mayor riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 – 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. No se demostró un riesgo mayor de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años de edad, y una reducción del riesgo se observó en los adultos mayores de 65 años de edad.

The Food and Drug Administration (FDA) recomienda que todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación, sean monitoreados apropiadamente y observados de cerca por el empeoramiento clínico, tendencias suicidas y/o cambios

inusuales en el comportamiento; particularmente durante la iniciación de la terapia (es decir, los primeros meses) y durante los períodos de ajustes de dosis. Las familias y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones psiquiátricas, también deben aconsejarse y vigilar los pacientes sobre una base diaria para la aparición de agitación, irritabilidad o cambios inusuales en el comportamiento; así como la aparición de tendencias suicidas y reportar tales síntomas inmediatamente a un médico. Aunque una relación causal entre la aparición de síntomas tales como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía y o el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe preocupación de que tales síntomas pueden representar precursores a tendencias suicidas emergentes. En consecuencia, debe prestarse atención para cambiar el régimen terapéutico o la interrupción de la terapia en pacientes cuya depresión es muy persistentemente o en pacientes experimentando tendencias suicidas emergentes o síntomas que podrían ser precursores de empeoramiento de depresión o tendencias suicidas, especialmente si tales manifestaciones son severas, abruptas o en aparición. La FDA recomienda también prescribir estos medicamentos en la cantidad más pequeña compatible con buen manejo de la paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis. Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia. Una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes, se ha observado en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratada con algunos agentes antipsicóticos atípicos (aripiprazol, olanzapina, risperidona). En estudios controlados con placebo, el fabricante afirma que la lurasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

**Síndrome neuroléptico maligno:** Un síndrome potencialmente fatal que requiere la interrupción inmediata del medicamento y el tratamiento sintomático intensivo, fue divulgado en pacientes que recibieron agentes antipsicóticos, incluyendo lurasidona.

**Discinesia tardía:** Porque el uso de agentes antipsicóticos, incluyendo lurasidona, puede estar asociada con la discinesia tardía (síndrome de movimientos discinéticos potencialmente irreversibles, involuntarios), lurasidona debe ser prescrita de la manera más probable para minimizar la ocurrencia de este síndrome. Generalmente el tratamiento crónico antipsicótico debe ser reservado para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que se sabe va a responder a agentes antipsicóticos.

**Cambios metabólicos:** Agentes antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular, incluyendo la hiperglucemia, la dislipemia y la ganancia de peso corporal; mientras que todos estos fármacos producen unos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

**Hiperglucemia y diabetes mellitus:** Hiperglucemia, algunas veces grave y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, han sido divulgados en pacientes que recibieron agentes antipsicóticos atípicos. En estudios clínicos a largo y corto plazo, en pacientes con esquizofrenia o depresión bipolar, no se observaron diferencias clínicamente importantes entre la lurasidona y placebo.

**Dislipidemia:** Se han observado cambios no deseados en los parámetros lipídicos en pacientes tratados con algunos agentes antipsicóticos atípicos; sin embargo, la lurasidona generalmente no parece afectar negativamente el perfil lipídico en pacientes que reciben el medicamento.

**Aumento de peso:** se ha observado aumento de peso con la terapia antipsicótica atípica. Aunque la lurasidona generalmente parece estar asociada con aumento de peso mínimo y menos aumento de peso que algunos otros agentes antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina, quetiapina, risperidona)

**Hiperprolactinemia:** Similar a otros agentes antipsicóticos y fármacos con actividad antagonista D2 de la dopamina, lurasidona puede elevar las concentraciones de prolactina sérica.

**Leucopenia, Neutropenia y agranulocitosis:** En estudios clínicos y/o experiencia de post-mercado, leucopenia y neutropenia han sido relacionadas con agentes psicóticos, incluido lurasidona. Agranulocitosis (casos fatales incluidos) también han sido reportadas con otros agentes antipsicóticos.

**Síncope e hipotensión ortostática:** Hipotensión ortostática, mareos, taquicardia o bradicardia y síncope pueden ocurrir durante la terapia con lurasidona, en algunos pacientes, particularmente cuando el tratamiento y dosis se incrementa; tal vez debido a la actividad de bloqueo  $\alpha$ 1-adrenérgico de la droga.

**LOS Pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o complicaciones en desarrollo de hipotensión incluye aquellos con deshidratación, hipovolemia, antecedentes de enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad isquémica del corazón, anomalías de la conducción) o antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo concomitante y los que son antipsicótico-dependientes.**

**Deterioro cognitivo y Motor:** Como otros agentes antipsicóticos, lurasidona potencialmente puede perjudicar las habilidades motoras.

**Suicidio:** existen antecedentes del riesgo de suicidio en pacientes con enfermedades psicóticas; pacientes de alto riesgo deben ser supervisados estrechamente. lurasidona debe prescribirse en la menor cantidad para reducir el riesgo de sobredosis.

**Activación de manía/hipomanía:** Los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de desarrollar episodios maníacos o hipomaníacos, particularmente en pacientes con trastorno bipolar.

**Disfagia:** Aspiración y dismotilidad del esófago han sido asociadas con el uso de agentes antipsicóticos. Neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes geriátricos, particularmente en aquellos con estado avanzado de demencia y Alzheimer. Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

**Embarazo:** categoría B. Los recién nacidos expuestos a agentes antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están expuestos a riesgos extrapiramidales y síntomas de abstinencia después del parto. Los síntomas divulgados hasta la fecha han incluido agitación, hipertonia, hipotonia, síntomas discinéticos como discinesia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de alimentación.

**Lactancia:** La lurasidona se distribuye a la leche en animales, no se sabe si la lurasidona y sus metabolitos se distribuyen en la leche en los seres humanos.

**Uso pediátrico:** la seguridad y eficacia de lurasidona en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

**Uso adultos mayores:** la experiencia clínica con lurasidona en pacientes con esquizofrenia mayores de 65 años no es suficiente para determinar si ellos responden de manera diferente que los adultos más jóvenes

**Reacciones adversas:** Se han reportado casos frecuentes de erupción y prurito, angioedema raramente con pacientes que reciben Lurasidona.

**Interacciones:** Drogas metabolizadas por las enzimas microsomaes hepáticas. Inhibidores de la CYP3A4 e Inductores. Lurasidone es predominantemente metabolizada por citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4. Las interacciones farmacocinéticas de la lurasidona con inhibidores moderados y potentes o inductores de CYP3A4 se han observado. lurasidona no debería utilizarse en combinación con inhibidores potentes (p. ej., claritromicina, ketoconazol, ritonavir, voriconazol) o inductores potentes (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) de CYP3A4.

**Agentes anticolinérgicos:** Potencial Interacción farmacológica (posible alteración de la regulación de la temperatura de cuerpo); Utilice lurasidona con precaución en pacientes que reciben simultáneamente fármacos con actividad anticolinérgica.

**Agentes del SNC o Alcohol:** Potencial interacción farmacológica (efectos aditivos del SNC). Utilice con precaución con agentes del SNC y evitar el consumo de alcohol durante la terapia con lurasidona.

**Digoxina:** La administración concomitante de clorhidrato de lurasidona (120 mg diariamente en estado estacionario) con una dosis única de 0,25 mg de digoxina, un sustrato de P-glicoproteína, aumentan las concentraciones plasmáticas.

**Diltiazem:** La administración concomitante de diltiazem (240 mg diarios por 5 días), un inhibidor moderado de CYP3A4 y lurasidona clorhidrato (dosis única de 20 mg) aumentan las concentraciones máximas en suero y la AUCs entre 2.1 y 2.2 veces, respectivamente en comparación con la administración única de lurasidona.

**Toronja:** La toronja y el jugo de toronja deben evitarse en pacientes que reciben lurasidona, ya que pueden inhibir el CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de lurasidona.

**Agentes antihipertensivos:** Debido a su actividad de bloqueo  $\alpha$ 1-adrenérgico, el fabricante afirma que los pacientes que reciben lurasidona pueden tener mayor riesgo de hipotensión ortostático, síncope y efectos adversos relacionados.

**Ketoconazol:** La administración concomitante de ketoconazol (400 mg al día), potente inhibidor de CYP3A4 y lurasidona clorhidrato en dosis única de 10 mg, aumento el pico en las concentraciones séricas y AUCs de la lurasidona de 6,8 y 9,3 veces, respectivamente, en comparación con la administración única de lurasidona.

**Litio:** la administración concomitante de litio (600mg dos veces al día por 8 días) y Lurasidona HCL (120mg diariamente por 8 días), disminuyendo las concentraciones en suero de lurasidona máximo en un 8% y la AUC para lurasidona en un 7% en comparación con la administración única de lurasidona

Vía de administración: Oral

**Dosificación y grupo etario:** Lurasidona Clorhidrato es comercialmente disponible como tabletas, las cuales se administran por vía oral una vez al día, generalmente en la mañana o en la tarde y deben tomarse con alimentos (que contienen por lo menos 350 calorías) para aumentar la absorción. Los Alimentos aumentan las concentraciones máximas y las áreas bajo la curva de tiempo de concentración de plasma (AUC) de lurasidona respectivamente.

**Esquizofrenia:** para la administración de esquizofrenia aguda en adultos, la dosis inicial recomendada es de 40mg, vía oral una vez al día.

Episodios depresivos asociados con desordenes bipolares: para la administración de episodios asociados con desorden bipolar I en adultos, ya sea como monoterapia o como tratamiento adyuvante con litio o valproato, la dosis inicial recomendada de clorhidrato de lurasidona es 20 mg por vía oral una vez al día.

Poblaciones especiales: El fabricante recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes con (aclaramiento de creatinina < 30 a < 50 mL/minuto) o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto). La dosis inicial recomendada de lurasidona Clorhidrato en estos pacientes es de 20 mg día.

La dosis máxima recomendada en pacientes con daño renal moderado a severo es de 80mg diarios.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información preclínica completa para el principio activo Lurasidona, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, entre otros; y estudios clínicos comparativos completos, adicionales a los presentados, que permitan establecer la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

**Tenga en cuenta que el producto de la referencia no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas y por lo tanto la solicitud que se debe realizar en como medicamento nuevo, diligenciando el formato correspondiente y allegando el plan de gestión de riesgo de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.**

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO

#### 3.1.2.1 ONIVYDE (IRINOTECAN LIPOSOME INJECTION) 5 mg/mL

Expediente : 20123881  
 Radicado : 2017025942  
 Fecha : 27/02/2017  
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Merrimack Pharmaceuticals, Inc Incorporated

Composición: Cada mL contiene 5mg de Irinotecan

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Onivyde® está indicado, en combinación con fluorouracilo y leucovorina, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas tras la progresión de la enfermedad después del tratamiento con gemcitabina.

Limitación de uso: Onivyde® no está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del páncreas metastásico

Contraindicaciones: Onivyde® está contraindicado en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad severa a Onivyde® o al clorhidrato de Irinotecan.

Precauciones y Advertencias:  
Neutropenia Severa:

Onivyde® puede causar neutropenia severa o potencialmente fatal y sepsis neutropénica fatal. En el estudio 1 la incidencia de sepsis neutrogénica fatal fue del 0.8% entre los pacientes que recibían Onivyde®: Se produjo en uno de cada 117 pacientes en el brazo de Onivyde® más Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide /5-FU/LV) y en uno de 147 pacientes que recibían Onivyde® como agente único. Se produjo neutropenia severa o potencialmente fatal en el 20% de los pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV comparados el 2% de los pacientes que recibían Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide/5-FU/LV). Se produjo fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes que recibían Onyvide/5FU/LV; y no se produjo en pacientes que recibían 5-FU/LV.

En pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV, la incidencia de neutropenia grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 (55%)) comparados con los pacientes blancos (13 de 73 (18%))

Se documentó fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica en el 6% de los pacientes asiáticos comparados con el 1% de los pacientes blancos.

Supervise el conteo total de células sanguíneas los días 1 y 8 de cada ciclo, y más frecuentemente si está clínicamente indicado. Suspenda la administración de Onyvide si el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) es inferior a 1500mm<sup>3</sup> o si se produce fiebre neutropénica. Reanude la administración de Onyvide cuando el CAN sea de 1500mm<sup>3</sup> o superior. Después de la recuperación, reduzca la dosis de ONYVIDE con neutropenia o fiebre neutropénica grado 3-4 en los ciclos posteriores.

Diarrea Severa:

Onyvide puede causar diarrea severa y potencialmente fatal. No administre Onyvide con obstrucción intestinal.

La diarrea potencial o potencialmente fatal siguió uno de dos patrones: Diarrea de aparición tardía (Inicio más de 24 horas después de la quimioterapia) y diarrea de aparición temprana (Inicio en las 24 horas antes de la quimioterapia, produciéndose en ocasiones con otros síntomas de reacción colinérgica).

Un mismo paciente puede presentar ambos tipos de diarrea, temprano y tardía. En el estudio 1 se produjo diarrea grado 3 o 4 en el 13% de los que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% de quienes recibían 5-FU/LV.

La incidencia de diarrea de aparición tardía grado 3 o 4 fue del 9% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% en los pacientes que recibían 5-FU/LV. La incidencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 fue del 3% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con la ausencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 en los pacientes que recibían 5-FU/LV. De aquellos pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV en el Estudio 1, al 34% se le administró loperamida para la diarrea de aparición tardía y al 26% se le administró atropina para la diarrea de aparición temprana. Suspenda la administración de Onyvide con diarrea grado 2-4. Inicie con Loperamida para la diarrea de aparición tardía de cualquier gravedad. Administre entre 0.25mg a 1mg de atropina por vía Intravenosa o subcutánea (Salvo que esté clínicamente contraindicada) para la diarrea de aparición temprana de cualquier gravedad. Tras la recuperación a diarrea fase 1, reanude la administración de Onyvide a una dosis reducida.

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial:

El clorhidrato de Irinotecan puede causar Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) severa y fatal. Suspenda la administración de Onyvide en pacientes con disnea, tos y fiebre recientes y progresivas, a la espera de la evaluación diagnóstica.

Suspenda la administración de Onyvide en pacientes con diagnóstico confirmado de EPI.

#### Reacción de Hipersensibilidad Severa:

El clorhidrato de Irinotecan puede causar reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo reacciones anafilácticas. Descontinúe de forma permanente la administración de Onyvide en pacientes que sufran una reacción de hipersensibilidad severa.

#### Toxicidad Fetal y Embrionaria:

Basándose en datos de animales con clorhidrato de Irinotecan y el mecanismo de acción de Onyvide, Onyvide puede causar daño fetal si es administrado a una mujer

embarazada. Se observó toxicidad fetal y teratogenicidad después del tratamiento después del tratamiento con Clorhidrato de Irinotecan, en dosis que representan exposiciones al Irinotecan inferiores a las obtenidas con 70mg/m<sup>2</sup> de Onyvide en humanos, administradas en conejas y ratas embarazadas deben ser informadas de riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil ser informadas de la necesidad de emplear un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Onyvide y durante un mes después de la dosis final

Reacciones Adversas: Las siguientes reacciones adversas al medicamento:

- \*Neutropenia Severa
- \*Diarrea Severa
- \*Reacciones de Hipersensibilidad severa

Interacciones: Inductores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inductores potentes CYP3A4. Sustituir las terapias inductoras no enzimáticas como mínimo dos semanas antes del inicio de Onyvide®

Inhibidores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1; discontinuar los inhibidores potentes de CYP3A4 como mínimo 1 semana antes del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Administrar Onyvide® antes de la leucovorina y del fluorouracilo.

La dosis recomendada de Onyvide® es de 70mg/m<sup>2</sup> administrados mediante infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas.

La dosis inicial recomendada de Onyvide® en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1\* 28 es de 50mg/m<sup>2</sup> mediante infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se toleran aumentar la dosis de Onyvide® a 70mg/m<sup>2</sup> en ciclos posteriores.

No hay dosis recomendada de Onyvide® para pacientes con bilirrubina sérica por encima del límite superior al normal.

Administrar un corticosteroide y un antiemético 30 minutos antes del ONYVIDE®.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017025942

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera que la información clínica presentada en el estudio NAPOLI-1 no ofrece resultados clínicamente relevantes en cuanto a sobrevida global (1.9 meses) y supervivencia libre de progresión en la indicación solicitada, en relación con los eventos adversos serios tales como anemia leucopenia, trombocitopenia, diarrea, nauseas y vomito, entre otros, la mayoría de los cuales se presentan con el doble de frecuencia que en el grupo control; lo anterior no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar las razones por las cuales se selecciono irinotecan liposomal sobre el convencional en los estudios presentados.

### 3.1.2.2. VARGATEF® 100 mg CÁPSULAS VARGATEF® 150 mg CÁPSULAS

Expediente : 20114966  
 Radicado : 2016130161 / 2017033251  
 Fecha : 13/03/2017  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.  
 Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

#### Composición:

- Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.
- Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato

Forma Farmacéutica: Cápsula

#### Indicaciones:

Vargatef® está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

#### Contraindicaciones:

- Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.
- Vargatef® está contraindicado durante el embarazo.
- Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Trastornos gastrointestinales:

##### Diarrea:

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel. En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado  $\geq 3$  en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

##### Náuseas y vómitos:

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

##### Neutropenia y septicemia:

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE  $> 3$  en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con

docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

#### Función hepática:

La seguridad y la eficacia de Vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos.

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) o de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina antes de iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos (AST/ALT > 3 veces el ULN en combinación con bilirrubina  $\geq$  2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

#### Poblaciones especiales:

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, tuvo una correlación inversa con el peso corporal y fue en general más alta en los pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal  $\geq$  50 kg; sin

embargo, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducido. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

#### Hemorragia:

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef<sup>®</sup>, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento de sangrado más frecuente. La mayoría de los eventos de sangrado mortales estuvieron asociados con tumores. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se reportó ningún caso de sangrado intracerebral.

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef<sup>®</sup> en dichos pacientes.

#### Metástasis cerebrales:

##### Metástasis cerebrales estables:

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas previamente que habían estado estables durante  $\geq 4$  semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef<sup>®</sup>. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

##### Metástasis cerebrales activas:

Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef<sup>®</sup> en dichos pacientes.

#### Anticoagulación terapéutica:

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef<sup>®</sup>. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef<sup>®</sup> en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

#### Eventos tromboembólicos arteriales:

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase 3 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

#### Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Vargatef<sup>®</sup> tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef<sup>®</sup> debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

#### Perforaciones gastrointestinales:

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1

Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef<sup>®</sup>. El tratamiento con Vargatef<sup>®</sup> debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

#### Complicaciones de la cicatrización de las heridas:

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef<sup>®</sup> debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

#### Lecitina de soja:

Las cápsulas blandas de Vargatef® contienen lecitina de soja.

Reacciones Adversas:

Efectos Secundarios

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 1 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC).

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Dolor abdominal

Perforación<sup>2)</sup>

Pancreatitis<sup>3)</sup>

Trastornos hepatobiliares:

Elevación de las enzimas hepáticas

Alanina aminotransferasa (ALT)

Aspartato aminotransferasa (AST)

Fosfatasa alcalina (ALKP)

Gamma glutamiltransferasa (GGT)

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares:

Hipertensión

Tromboembolia venosa

Sangrado<sup>2)</sup>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Neutropenia<sup>1)</sup>

Trombocitopenia

Infecciones e infestaciones:

Septicemia<sup>1)</sup>  
Neutropenia febril<sup>1)</sup>  
Abscesos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:  
Disminución del apetito  
Deshidratación  
Desequilibrio electrolítico

Trastornos del sistema nervioso:  
Neuropatía periférica<sup>1)</sup>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:  
Mucositis<sup>1)</sup>, incl. Estomatitis  
Erupción cutánea

- 1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.
- 2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.
- 3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI

Interacciones:

Glicoproteína P (P-gp):

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la  $C_{m\acute{a}x}$  en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la  $C_{m\acute{a}x}$  ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con Vargatef<sup>®</sup>, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef<sup>®</sup>.

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

#### Alimentos:

Se recomienda que Vargatef® se administre con alimentos.

#### Enzimas del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

#### Coadministración con otros fármacos:

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales

#### Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg en dos tomas diarias administradas con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1).

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Tras la interrupción del docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable

#### Ajustes de la dosis:

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 2 y 3), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor basal). El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef®.

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / Alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (upper limit normal, ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a  $\geq 2$  veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (ver Tabla 3), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (ver Tabla 3)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	
O BIEN Diarrea > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de

Vómitos ** > grado 2 y/o Náuseas > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica > grado 3	

\* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

\*\* Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales

Tabla 3 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® (nintedanib) en caso de elevaciones de AST y/o ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 2,5 veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq$ 1,5 veces el ULN O bien Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq$ 2,5 veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y (en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis) de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a $\geq$ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;  
ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior (upper limit of normal)

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq$  65 años):

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza:

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

#### Peso corporal:

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®.

#### Insuficiencia renal:

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina: CrCl < 30 ml/min).

#### Insuficiencia hepática:

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Vargatef® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C)

#### Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

##### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (máximum recommended human dose, MRHD), de 200 mg dos veces al día.

##### Anticoncepción:

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Vargatef® que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Vargatef® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco.

Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Vargatef®.

#### Embarazo:

No existe información sobre el uso de Vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Vargatef®.

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Vargatef®.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo Vargatef®, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

#### Amamantamiento / lactancia:

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ( $\leq 0,5$  % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

#### Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria:

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®.

#### Sobredosis:

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Vargatef®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día.

Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de

nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.

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. 2017000725, emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Información Para Prescribir No. 0286-07 de 14 de Julio 2016
- Inserto No. 20160714
- Inclusión en Normas Farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.2.3, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los resultados de los estudios allegados por el interesado con respecto al producto de la referencia siguen siendo marginales, dadas las pequeñas diferencias en desenlaces tales como supervivencia libre de progresión (3.4 vs. 2.7 meses) y supervivencia global (10.1 vs. 9.1 meses). Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma pulmonar las diferencias fueron (4.0 vs 2.8 meses) para sobrevida libre de progresión y (12.6 vs.10.3 meses) para sobrevida global, y la relevancia clínica de estos resultados es discutible.

Adicionalmente, el interesado presenta un análisis de calidad de vida relacionada con la enfermedad pero omite presentar resultados de calidad de vida generales o relacionados con los efectos adversos del medicamento, aspecto importante dado que la frecuencia de los eventos adversos potencialmente serios en el grupo que recibió el medicamento supera los de la terapia estándar.

Así mismo, la Sala considera que la información que sustenta la indicación solicitada se basa en un análisis de un subgrupo del estudio principal, motivo por el cual estos datos deben ser considerados como análisis exploratorios para nuevas hipótesis y no como conclusiones definitivas.

**Por todo lo anterior expuesto, la Sala recomienda negar el producto de la referencia hasta tanto se cuenten con los resultados finales de los estudios en curso con el fin de determinar un real balance riesgo beneficio.**

### 3.1.2.3. DELPAGOS® 5 mg /325 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20113513  
 Radicado : 2016112956 / 2017016390  
 Fecha : 09/02/2017  
 Interesado : HB Human BioScience S.A.S.  
 Fabricante : Cosmo S.P.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene: Oxidona Clorhidrato 5mg + Acetaminofén 325mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de dolor, de moderado a severo.
- Tratamiento de dolor muscular osteo-artrosico degenerativo, de moderado a severo, no resuelto con AINE/Acetaminofen administrados únicamente.
- Alivio de dolor moderado a severo, en pacientes con cáncer.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquiera de los excipientes.  
 Pacientes menores de 18 años.  
 Porfiria  
 Insuficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia hemolítica severa  
 Impedimento severo hepatocelular  
 Impedimento renal severo  
 Insuficiencia respiratoria  
 Asma aguda o asma severa bronquial  
 Hipercapnia  
 Íleo paralítico  
 Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Dosis diaria máxima:

No exceder de dosis diaria de 3000 mg de acetaminofén y 80 mg de oxicodona clorhidrato.

#### Dependencia al medicamento:

Oxicodona puede causar dependencia, como la morfina. Después de repetidas administraciones, dependencia psicológica y física y tolerancia pueden ocurrir, por tanto este medicamento se debe prescribir y dispensar con precaución.

En el tratamiento del dolor, la necesidad de incremento de las dosis, generalmente no indica tolerancia, esto es usualmente, una necesidad real de analgesia que no se debe confundir con dependencia.

Fuera del uso en el tratamiento del dolor, oxicodona puede ser usada como narcótico, y por tanto causar abuso. Durante un largo tiempo de uso, un abrupta interrupción puede causar un síndrome de abstinencia, caracterizado por los siguientes síntomas: ansiedad, nerviosismo, resfriado, midriasis, sofocos, lagrimeo, rinorrea, náuseas, vomito, cólicos, diarrea y artralgia.

Síndrome de abstinencia puede ser evitado, mediante una reducción progresiva de la dosis.

#### Lesiones en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad de elevar la presión del fluido cerebro espinal, puede ser marcadamente exagerado en presencia de lesiones en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento pre-existente de la presión intracraneal. Además, la oxicodona, como los otros opioides produce reacciones adversas las cuales pueden encubrir el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.

#### Condiciones abdominales agudas:

La administración de Depalgos puede encubrir el diagnóstico o curso clínico, en pacientes con condiciones abdominales agudas.

#### Poblaciones con riesgo específico:

Depalgos debe ser administrado con precaución en pacientes de la tercera edad o con impedimento hepático o impedimento renal moderado, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática y constricción uretral.

Si, durante el tratamiento el síndrome de íleo paralítico, se sospecha o verifica, el tratamiento con Depalgos debe ser inmediatamente interrumpido.

El uso concomitante de alcohol debe ser evitado.

#### Reacciones Adversas:

Los más frecuentes efectos indeseables son: constipación (que puede ser prevenido a través de un adecuado tratamiento), confusión, somnolencia, náuseas y vomito (menos evidente en pacientes postrados en cama, por tanto pueden aliviarse al recostarse el paciente).

Los siguientes son los efectos no deseados, que se presentaron:

Sistema	Efectos
Metabolismo y nutrición	Poco común: deshidratación, edema, edema periférico, sed
Sistema nervioso	Común: dolor de cabeza, confusión, astenia, fatiga, mareo, sedación, ansiedad, sueños anormales, nerviosismo, insomnio, alteraciones del pensamiento, somnolencia, mioclonos. Poco comunes: vértigo, alucinaciones, desorientación, alteraciones del ánimo, inquietud, depresión, tremor, síndrome de abstinencia, amnesia, disminución de la sensibilidad, hipotonía, malestar general, parestesia, trastornos del habla, euforia, disforia, convulsiones, visión anormal.
Sistema cardiaco	Poco común: palpitaciones, taquicardia supraventricular
Sistema vascular	Común: hipotensión ortostática. Poco común: hipotensión, síncope, vasodilatación.
Respiratorio, torácico y mediastino	Común: broncoespasmo, disnea, disminución del reflejo de la tos. Poco comunes: depresión respiratoria
Gastrointestinal	Común: constipación, náuseas, vomito, boca seca, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, diarrea. Poco común: colestasis, disfagia, eructación, flatulencia, desordenes gastrointestinales, oclusión intestinal, gusto alterado, gastritis, hipo, desordenes dentales.
Piel y tejidos subcutáneos	Común: eritema, prurito Poco común: piel seca, dermatitis exfoliativa, urticaria
Renal y urinario	Poco común: retención urinaria, espasmo uretral

Sistema reproductivo, glándula mamaria	Poco común: impotencia, amenorrea, reducción de la libido
Desordenes generales	Común: sudoración, escalofríos. Poco común: enrojecimiento facial, miosis, rigidez muscular, reacciones alérgicas, fiebre.
Sistema inmune	Poco común: reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Desordenes psiquiátricos	Poco común: síndrome de abstinencia.
Sistema hepatobiliar	Poco común: colestasis, enzimas hepáticas incrementadas.

#### Interacciones:

Una depresión aditiva del SNC puede presentarse, cuando se reciben otros opioides, anestésicos, fenotiazinas, otros tranquilizantes, sedantes-hipnóticos u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol. Cuando esta terapia combinada es contemplada, la dosis de uno o de ambos agentes debe reducirse.

En caso de administración concomitante con ciclosporina, puede ser necesario el incremento de la dosis.

Inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina, pueden intensificar el efecto del antidepresivo los efectos de la oxicodona, por esta razón están contraindicados.

Inhibidores de la MAO han sido reportados de interactuar con los efectos de analgésicos narcóticos, causando confusión y depresión significativa de la respiración o coma.

La terapia concomitante con anticolinérgicos puede conducir a íleo paralítico.

Oxicodona es metabolizada vía citocromo P450, isoenzimas CYP3A y CYP2D6. El metabolismo de la oxicodona puede ser influenciado por inhibidores o inductores de las isoenzimas CYP3A y CYP2D6, tales como el ketoconazol, eritromicina o rifampicina.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Depalgot está indicado en pacientes mayores de 18 años.

La posología es dependiente de la severidad del dolor y el historial de tratamientos previos con analgésicos.

En cualquier caso, la dosis diaria total no puede exceder 3000 mg/día de acetaminofén o 80 mg/día de oxicodona.

Tratamiento de dolor muscular osteoartroico degenerativo, de moderado a severo

La terapia debe iniciarse con Depalgos 5 mg + 325 mg, cada 6 – 8 horas.

Continuar con este tratamiento, hasta que sea necesario, para control del dolor.

Cuando sea necesario, la dosis puede ser definida basada en la respuesta individual del paciente, mediante el uso de las concentraciones de Depalgos disponibles, en 3 – 4 administraciones diarias.

Generalmente, un periodo de un mes es suficiente para obtener un adecuado control del dolor.

Tratamiento de dolor en pacientes con cáncer, de moderado a severo:

Dosis inicial:

- Pacientes que no han recibido analgésicos opiáceos o con dolor no controlado con otros opiáceos: Dosis inicial 5 mg+ 325 mg, cada seis horas.
- Pacientes que hayan recibido opiáceos fuertes: la dosis inicial debe ser determinada en relación con la dosis de opioide diaria previamente administrada. Para calcular la dosis inicial, se puede tener en cuenta la relación de dosificación equianalgésica entre oxicodona oral y morfina oral, que es de 1 a 2 (Ej: 10 mg de oxicodona corresponden a 20 mg de morfina). La dosis total diaria calculada puede ser administrada cada seis horas, usando la más apropiada concentración de depalgos (5 mg + 325 mg, 10 mg + 325 mg y 20 mg + 325 mg)

Ajuste de dosis:

Si las dosis prescritas son insuficientes, un incremento gradual en la dosis puede ser requerida, mediante el uso de las concentraciones disponibles (5 mg + 325 mg, 10 mg + 325 mg y 20 mg + 325 mg), para obtener un control aceptable del dolor, teniendo en cuenta las dosis máximas diarias previamente mencionadas.

Si, un tratamiento repetido o prolongado es necesario, es aconsejable intercalar este con un tratamiento de suspensión del tratamiento, esto mediante un regular y cuidadoso monitoreo del paciente.

Pacientes con impedimento hepático o renal, de leve a moderado:

La concentración plasmática del medicamento puede incrementarse en estos pacientes. La dosis de inicio debe ser la más baja (5 mg + 325 mg), cada 8 horas., administrada con precaución, las funciones hepática y renal deben ser monitoreadas cuidadosamente.

Pacientes de la tercera edad:

En pacientes de la tercera edad (65 años o mayores), se debe iniciar el tratamiento con la dosis más baja (5 mg + 325 mg), y si es necesario, con base en las condiciones

generales del paciente, los intervalos entre dos administraciones puede ser incrementada (de 6 a 8-12 horas).

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. 2017000721 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.2.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica del medicamento nuevo 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. 27 de 2016, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada Tableta Recubierta contiene: Oxicodona Clorhidrato 5mg + Acetaminofén 325mg

**Forma farmacéutica:** Tableta Recubierta

**Indicaciones:**

- Tratamiento de dolor, de moderado a severo.
- Tratamiento de dolor muscular osteo-artrosico degenerativo, de moderado a severo, no resuelto con AINE/Acetaminofen administrados únicamente.
- Alivio de dolor moderado a severo, en pacientes con cáncer.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquiera de los excipientes.**

**Pacientes menores de 18 años.**

**Porfiria**

**Insuficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia hemolítica severa**

**Impedimento severo hepatocelular**

**Impedimento renal severo**

**Insuficiencia respiratoria**

**Asma aguda o asma severa bronquial**

**Hipercapnia**

**Íleo paralítico**

## Lactancia

### Precauciones y Advertencias:

#### Dosis diaria máxima:

No exceder de dosis diaria de 3000 mg de acetaminofén y 80 mg de oxicodona clorhidrato.

#### Dependencia al medicamento:

Oxicodona puede causar dependencia, como la morfina. Después de repetidas administraciones, dependencia psicológica y física y tolerancia pueden ocurrir, por tanto este medicamento se debe prescribir y dispensar con precaución.

En el tratamiento del dolor, la necesidad de incremento de las dosis, generalmente no indica tolerancia, esto es usualmente, una necesidad real de analgesia que no se debe confundir con dependencia.

Fuera del uso en el tratamiento del dolor, oxicodona puede ser usada como narcótico, y por tanto causar abuso. Durante un largo tiempo de uso, un abrupta interrupción puede causar un síndrome de abstinencia, caracterizado por los siguientes síntomas: ansiedad, nerviosismo, resfriado, midriasis, sofocos, lagrimeo, rinorrea, náuseas, vómito, cólicos, diarrea y artralgia.

Síndrome de abstinencia puede ser evitado, mediante una reducción progresiva de la dosis.

#### Lesiones en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad de elevar la presión del fluido cerebro espinal, puede ser marcadamente exagerado en presencia de lesiones en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento pre-existente de la presión intracraneal. Además, la oxicodona, como los otros opioides produce reacciones adversas las cuales pueden encubrir el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.

#### Condiciones abdominales agudas:

La administración de Depalgos puede encubrir el diagnóstico o curso clínico, en pacientes con condiciones abdominales agudas.

#### Poblaciones con riesgo específico:

Depalgos debe ser administrado con precaución en pacientes de la tercera edad o con impedimento hepático o impedimento renal moderado, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática y constricción uretral.

Si, durante el tratamiento el síndrome de ileo paralítico, se sospecha o verifica, el tratamiento con Depalogs debe ser inmediatamente interrumpido.  
El uso concomitante de alcohol debe ser evitado.

#### Reacciones Adversas:

Los más frecuentes efectos indeseables son: constipación (que puede ser prevenido a través de un adecuado tratamiento), confusión, somnolencia, náuseas y vomito (menos evidente en pacientes postrados en cama, por tanto pueden aliviarse al recostarse el paciente).

Los siguientes son los efectos no deseados, que se presentaron:

Sistema	Efectos
Metabolismo y nutrición	Poco común: deshidratación, edema, edema periférico, sed
Sistema nervioso	Común: dolor de cabeza, confusión, astenia, fatiga, mareo, sedación, ansiedad, sueños anormales, nerviosismo, insomnio, alteraciones del pensamiento, somnolencia, mioclono. Poco comunes: vértigo, alucinaciones, desorientación, alteraciones del ánimo, inquietud, depresión, temblor, síndrome de abstinencia, amnesia, disminución de la sensibilidad, hipotonía, malestar general, parestesia, trastornos del habla, euforia, disforia, convulsiones, visión anormal.
Sistema cardiaco	Poco común: palpitaciones, taquicardia supraventricular
Sistema vascular	Común: hipotensión ortostática. Poco común: hipotensión, síncope, vasodilatación.
Respiratorio, torácico y mediastino	Común: broncoespasmo, disnea, disminución del reflejo de la tos. Poco comunes: depresión respiratoria
Gastrointestinal	Común: constipación, náuseas, vomito, boca seca, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, diarrea. Poco común: colestasis, disfagia, eructación, flatulencia, desordenes gastrointestinales, oclusión intestinal, gusto alterado, gastritis, hipo, desordenes dentales.

Piel y tejidos subcutáneos	Común: eritema, prurito Poco común: piel seca, dermatitis exfoliativa, urticaria
Renal y urinario	Poco común: retención urinaria, espasmo uretral
Sistema reproductivo, glándula mamaria	Poco común: impotencia, amenorrea, reducción de la libido
Desordenes generales	Común: sudoración, escalofríos. Poco común: enrojecimiento facial, miosis, rigidez muscular, reacciones alérgicas, fiebre.
Sistema inmune	Poco común: reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Desordenes psiquiátricos	Poco común: síndrome de abstinencia.
Sistema hepatobiliar	Poco común: colestasis, enzimas hepáticas incrementadas.

### Interacciones:

Una depresión aditiva del SNC puede presentarse, cuando se reciben otros opioides, anestésicos, fenotiazinas, otros tranquilizantes, sedantes-hipnóticos u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol. Cuando esta terapia combinada es contemplada, la dosis de uno o de ambos agentes debe reducirse.

En caso de administración concomitante con ciclosporina, puede ser necesario el incremento de la dosis.

Inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina, pueden intensificar el efecto del antidepressivo. Los efectos de la oxycodona, por esta razón están contraindicados.

Inhibidores de la MAO han sido reportados de interactuar con los efectos de analgésicos narcóticos, causando confusión y depresión significativa de la respiración o coma.

La terapia concomitante con anticolinérgicos puede conducir a íleo paralítico.

Oxycodona es metabolizada vía citocromo P450, isoenzimas CYP3A y CYP2D6. El metabolismo de la oxycodona puede ser influenciado por inhibidores o inductores de las isoenzimas CYP3A y CYP2D6, tales como el ketoconazol, eritromicina o rifampicina.

### Dosificación y Grupo Etario:

Depalgos está indicado en pacientes mayores de 18 años.

La posología es dependiente de la severidad del dolor y el historial de tratamientos previos con analgésicos.

En cualquier caso, la dosis diaria total no puede exceder 3000 mg/día de acetaminofén o 80 mg/día de oxicodona.

### Tratamiento de dolor muscular osteoartroico degenerativo, de moderado a severo

La terapia debe iniciarse con Depalgos 5 mg + 325 mg, cada 6 – 8 horas.

Continuar con este tratamiento, hasta que sea necesario, para control del dolor.

Cuando sea necesario, la dosis puede ser definida basada en la respuesta individual del paciente, mediante el uso de las concentraciones de Depalgos disponibles, en 3 – 4 administraciones diarias.

Generalmente, un periodo de un mes es suficiente para obtener un adecuado control del dolor.

### Tratamiento de dolor en pacientes con cáncer, de moderado a severo:

#### Dosis inicial:

- Pacientes que no han recibido analgésicos opiáceos o con dolor no controlado con otros opiáceos: Dosis inicial 5 mg+ 325 mg, cada seis horas.
- Pacientes que hayan recibido opiáceos fuertes: la dosis inicial debe ser determinada en relación con la dosis de opioide diaria previamente administrada. Para calcular la dosis inicial, se puede tener en cuenta la relación de dosificación equianalgésica entre oxicodona oral y morfina oral, que es de 1 a 2 (Ej: 10 mg de oxicodona corresponden a 20 mg de morfina). La dosis total diaria calculada puede ser administrada cada seis horas, usando la más apropiada concentración de depalgos (5 mg + 325 mg, 10 mg + 325 mg y 20 mg + 325 mg)

#### Ajuste de dosis:

Si las dosis prescritas son insuficientes, un incremento gradual en la dosis puede ser requerida, mediante el uso de las concentraciones disponibles (5 mg + 325 mg, 10 mg + 325 mg y 20 mg + 325 mg), para obtener un control aceptable del dolor, teniendo en cuenta las dosis máximas diarias previamente mencionadas.

Si, un tratamiento repetido o prolongado es necesario, es aconsejable intercalar este con un tratamiento de suspensión del tratamiento, esto mediante un regular y cuidadoso monitoreo del paciente.

### Pacientes con impedimento hepático o renal, de leve a moderado:

La concentración plasmática del medicamento puede incrementarse en estos pacientes. La dosis de inicio debe ser la más baja (5 mg + 325 mg), cada 8 horas., administrada con precaución, las funciones hepática y renal deben ser monitoreadas cuidadosamente.

#### Pacientes de la tercera edad:

En pacientes de la tercera edad (65 años o mayores), se debe iniciar el tratamiento con la dosis más baja (5 mg + 325 mg), y si es necesario, con base en las condiciones generales del paciente, los intervalos entre dos administraciones puede ser incrementada (de 6 a 8-12 horas).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 19.2.0.0.N20

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

### 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

#### 3.1.3.1 KIOVIG®

Expediente : 19975421  
 Radicado : 2017036162  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Baxalta Colombia SAS  
 Fabricante : Baxalta Belgium Manufacturing SA

Composición: Cada 1mL de Kiovig contiene: Inmunoglobulina Humana Normal (IVIg) 100 mg, correspondiente a contenido de proteína humana del cual mínimo el 98% es IgG

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 ≥ 56,9 %  
 IgG2 ≥ 26,6 %  
 IgG3 ≥ 3,4 %  
 IgG4 ≥ 1,7 %

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones:

- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
- Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.
- Trasplante de médula ósea alogénica.
- Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: El uso de Kiovig está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Los pacientes que presentan deficiencia de IgA ( $IgA < 0,05 \text{ g/L}$ ) pueden desarrollar anticuerpos a la IgA, lo cual puede ocasionar una reacción anafiláctica severa. Se han reportado casos de anafilaxis debido al uso de Kiovig a pesar de que contiene bajas cantidades de IgA (en una concentración promedio de  $37 \mu\text{g/mL}$ )

Precauciones y Advertencias: Precauciones y Advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que Kiovig se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Kiovig.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral. Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Kiovig a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

#### Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Kiovig en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual antes de formular Kiovig.

#### Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV (incluida Kiovig), incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardiaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.

- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos

Reacciones Adversas: Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia

Paraproteinemia.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV (incluida kiovig).

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV (incluido kiovig). La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido kiovig). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que

pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

**Interferencia con exámenes de laboratorio:**

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos

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

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

**Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas**

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Kiovig en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento reconstitutivo debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

**Posología**

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación. En el tratamiento reconstitutivo es necesario individualizarla dosis para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía de orientación

**Tratamiento reconstitutivo en Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria**

El régimen de dosificación debe conseguir un nivel mínimo (valle) de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 5 a 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer el equilibrio. La dosis inicial recomendada es

de 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de, al menos, 0,2 g/kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel mínimo (valle) de 5-6 g/l es de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica; SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes.

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

Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles valle deben mantenerse por encima de 5 g/l.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes.
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Debe administrarse 1,6-2 g/kg dividido en varias dosis durante dos a cinco días o 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados durante 2-5 días. Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Indicación Terapéutica y Frecuencia de Administración

Indicación	Dosis	Frecuencia de Administración
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Continuación: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de Al menos 5-6 g/l.
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		El primer día, pudiéndose repetir una vez durante los tres días siguientes durante 2-5 días
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg ó 0,4 g/kg/día	
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg ó 2 g/kg	En varias dosis durante 2-5 días, junto con ácido acetilsalicílico. En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico administrado durante 2-5 días.
Neuropatía Motora Multifocal	Dosis Inicial: 2g/Kg  Dosis de Mantenimiento: 1g/Kg ó 2g/Kg	Durante 2-5 días  Cada 2-4 semanas Cada 4-8 semanas

Vía de Administración: Intravenosa y Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

### 3.1.3.2 IMUKIN® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 211873  
 Radicado : 2017025824  
 Fecha : 27/02/2017  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A  
 Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. KG

Composición: Cada vial de 0.5 mL contiene 0.1 mg (equivalente a 2 millones UI) de interferón gamma -1b humano recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Imukin® está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) y para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Contraindicaciones: Imukin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al interferón gamma, hipersensibilidad conocida a interferones estrechamente relacionados o a cualquier otro componente del producto.

Precauciones y Advertencias: Imukin® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, ya que pueden experimentar exacerbaciones autolimitadas por su condición Cardíaca a dosis de 250 µg/m<sup>2</sup>/día o mayor, como fue observado en algunos ensayos clínicos.

Sin embargo no se han demostrado efectos cardiotóxicos directos. Se debe ejercer precaución cuando se traten pacientes con trastornos convulsivos y/o compromiso de la función del sistema nervioso central.

En forma similar, para los pacientes con enfermedad hepática grave o insuficiencia renal severa, puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir a la acumulación de interferón, al administrarlo en forma repetida.

Neutropenia y trombocitopenia reversible, las cuales pueden ser severas y dosis dependiente, han sido observadas durante terapia con Imukin®. Se debe tener cuidado cuando se administre Imukin® a pacientes con mielosupresión.

Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia hepática. Se han observado elevaciones de la AST y/o ALT durante la terapia con Imukin®, incluso a los 7 días de iniciado tratamiento. La incidencia parece ser más elevada en pacientes menores de 1 año de edad comparado con otros niños mayores. La elevación de las transaminasas fueron reversibles con reducción en la dosis o interrupción del tratamiento con Imukin®.

Debe evitarse la administración simultánea de interferón gamma con otras preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por ej. vacunas), debido al riesgo de una respuesta inmune inesperada, o exagerada.

Aún cuando se administre a la dosis recomendada de 50 µg/m<sup>2</sup> mediante inyección subcutánea, Imukin® puede afectar la habilidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Este efecto puede incrementarse con el alcohol.

Se debe informar a los pacientes tratados con IMUKIN®, así como a sus padres, sobre los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Si el médico considera conveniente su utilización en la casa, debe impartir las instrucciones sobre el uso apropiado.

Además de los exámenes normalmente requeridos para monitorizar a los pacientes con EGC, u osteopetrosis maligna severa deben practicarse las siguientes pruebas antes de iniciar terapia con Imukin® en los periodos apropiados, definidos por el médico tratante: pruebas hematológicas, incluyendo recuento celular sanguíneo completo, recuento diferencial y plaquetario; química sanguínea, incluyendo pruebas de función renal y hepática; Uroanálisis.

Se han examinado en estudios clínicos más de 900 pacientes tratados con IMUKIN® como agente único, con el fin de investigar la presencia de anticuerpo al interferón gamma, mediante un ensayo de radioinmunoprecipitación sensible, el cual detecta anticuerpo neutralizante así como no neutralizante. En un solo paciente el ensayo

realizado fue positivo; sin embargo las muestras subsiguientes fueron negativas. Como el interferón gamma, presente en Imukin® es una proteína exógena, sería prudente monitorizar los pacientes periódicamente, así como la presencia de anticuerpos.

El tapón del vial de vidrio con Imukin® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones Adversas: La toxicidad clínica y de laboratorio asociada con estudios múltiples dosis de Imukin®, son dependientes de las dosis, vía de administración y horario de toma.

Los eventos adversos más comunes incluyen síntomas gripales como fiebre, cefalea, escalofrío, mialgia o fatiga, cuya severidad puede disminuir a medida que continúa el tratamiento. Puede utilizarse acetaminofén para aminorar estos efectos.

Desordenes de la sangre y del sistema linfático:

- Neutropenia
- Trombocitopenia

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- Hiponatremia \*
- Hipoglucemia \*
- Hipertrigliceridemia \*

Trastornos psiquiátricos:

- Depresión
- Estado confusional\*
- Desorientación \*
- Alucinaciones \*

Trastornos del sistema nervioso:

- Convulsiones \*
- Marcha parkinsoniana \*
- Temblor parkinsoniano \*
- Alteraciones en la marcha \*

Trastornos cardíacos:

- Insuficiencia cardiaca \*
- Infarto de miocardio \*
- Taquiarritmia \*
- Bloqueo auriculoventricular \*

#### Trastornos vasculares:

- Ataque isquémico transitorio \*
- Trombosis venosa profunda \*
- Embolia pulmonar\*
- Hipotensión \*
- Síncope \*

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Enfermedad pulmonar intersticial \*
- Broncoespasmo \*
- Taquipnea \*

#### Trastornos gastrointestinales:

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Pancreatitis (incluyendo desenlace mortal) \*
- Hemorragia gastrointestinal \*
- Dolor abdominal

#### Trastornos hepatobiliares:

- Incremento de las enzimas hepáticas
- Insuficiencia hepática \*

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción
- (Exacerbación de) dermatomiositis \*

#### Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo:

- Mialgia
- Artralgia

- Lupus eritematoso sistémico \*
- Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios:

- Insuficiencia renal (reversible) \*
- Proteinuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Fatiga
- Dolor en el lugar de inyección
- Molestias en el tórax \*

Paraclínicos:

- Auto anticuerpos positivos \*

\*Estas reacciones adversas se observaron en los ensayos clínicos de otras condiciones distintas a las indicaciones registradas GC y osteopetrosis y por lo general en dosis más altas de las recomendadas.

Interacciones: No existe evidencia de que Imukin® reduzca la eficacia de antibióticos o glucocorticoides en pacientes con EGC, pacientes con osteopetrosis maligna.

Las interacciones medicamentosas observadas con Imukin® son similares a las encontradas con otros interferones en experimentos animales.

Teóricamente es posible que los medicamentos hepatotóxicos y/o nefrotóxicos puedan ejercer un efecto sobre la depuración de Imukin®. Se desconocen los efectos de otros agentes comúnmente administrados a pacientes con EGC u osteopetrosis maligna severa, por Ej. Antiinflamatorios, Aines, teofilina, inmunosupresores y citostáticos, sobre los efectos celulares agudos inducidos por el interferón gamma y por lo tanto sobre su efecto terapéutico en los pacientes EGC.

Teóricamente, la administración concomitante de preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por Ej. Vacunas), puede aumentar la inmugenidad de Imukin®.

Potencialmente, Imukin® puede alterar la vida media de medicamentos administrados simultáneamente, los cuales sean metabolizados por el sistema citocromo p-450.

La utilización concurrente de medicamentos que posean efectos neurotóxicos (incluyendo efectos sobre el sistema nervioso central), hematotóxicos, mielosupresores o cardiotóxicos, pueden aumentar la toxicidad de los interferones en estos sistemas.

No debe mezclarse Imukin® con otros medicamentos en la misma jeringa.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Imukin® para inyección, en pacientes con EGC u osteopetrosis maligna severa es de 50 µg/m<sup>2</sup> tres veces a la semana, para aquellos pacientes cuya superficie corporal sea mayor de 0.5 m<sup>2</sup>, y 1.5 µg/kg/dosis para aquellos cuya superficie corporal sea igual o menor de 0.5 m<sup>2</sup>.

El volumen realmente extraído debe controlarse antes de la inyección. La inyección debe administrarse vía subcutánea, preferiblemente en la noche. Los sitios óptimos para la inyección son el deltoides derecho e izquierdo, y el muslo anterior. Imukin® puede ser administrado por un médico, enfermera, miembro de la familia, o el mismo paciente, con la condición de que estén debidamente entrenados para la administración de inyecciones subcutáneas.

La formulación no contiene ningún preservativo. Una vez abierto, el contenido de una ampolla debe utilizarse inmediatamente. La porción no usada de cualquier ampolla, debe desecharse.

Aunque aún no se han establecido la dosis más beneficiosa de Imukin®, no se recomiendan dosis mayores a las mencionadas arriba, puesto que tampoco se han establecido la eficacia de dosis mayores o menores. Si ocurren reacciones severas, debe modificarse la dosis (reducción del 50%), o suspender el tratamiento hasta que se reduzcan las reacciones adversas.

Vía de Administración: Vía 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto 20130607
- Información para prescribir CCDS No. 0145-09 del 7 de Junio de 2013

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

### 3.1.3.3 INSULEX® N

Expediente : 20021159  
 Radicado : 2017025368  
 Fecha : 27/02/2017  
 Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A.  
 Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana Isofana (Adn Recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.

Contraindicaciones: La hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observados con el uso de cualquier tipo de insulina, incluyendo la insulina humana. Esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: o el uso de demasiada insulina. o comidas perdidas / retrasadas. o infecciones o enfermedades interrecurrentes. o realizar ejercicios rigurosos. enfermedades de las glándulas suprarrenales, la apófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso incoherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia, convulsiones y muerte. Por lo tanto, es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética, la administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado

(3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de insugen-n debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal. Usos pediátricos: debido a la limitada experiencia la eficacia y seguridad de insugen-n debe ser evitado en pacientes menores de 18 años

**Precauciones y Advertencias:** La insulina humana de origen recombinante es idéntica a la producida en el hombre, lo que la hace diferente a las insulinas de origen animal.

Todo cambio de insulina en cuanto a su tipo u origen deberá ser indicado y supervisado por el médico, pues en estos casos puede hacerse necesario un ajuste en la dosis o frecuencia de aplicación.

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

**Interacciones:** Medicamentos tales como los anticonceptivos Orales, corticoesteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

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

**Dosificación y Grupo Etario:** Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente.

**Vía de Administración:** Subcutánea, Intramuscular

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información que permita evaluar la inmunogenicidad para el producto de la referencia.

**3.1.3.4 ARYOSEVEN™ 1.2 mg (60 KIU)  
ARYOSEVEN™ 2.4 mg (120 KIU)  
ARYOSEVEN™ 4.8 mg (240 KIU)**

Expediente : 20124100  
Radicado : 2017029201  
Fecha : 06/03/2017  
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.  
Fabricante : AryoGen Pharmed

Composición: Factor VII recombinante

AryoSeven™ 1.2 mg (60 KIU) Polvo y disolvente para solución inyectable  
AryoSeven™ 2.4 mg (120 KIU) Polvo y disolvente para solución inyectable  
AryoSeven™ 4.8 mg (240 KIU) Polvo y disolvente para solución inyectable

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones: AryoSeven está indicado para el tratamiento de los episodios y el manejo perioperatorio de sangrado en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, para los siguientes grupos de pacientes:

- Los pacientes con hemofilia congénita A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica al factor VIII o la administración de factor IX
- Los pacientes con hemofilia adquirida
- Los pacientes con deficiencia de FVII congénita
- Los pacientes con Enfermedad de Glanzmann con refractariedad a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas

Contraindicaciones: AryoSeven (Factor de coagulación VIIa (Recombinante)) no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a AryoSeven o cualquiera de los componentes de AryoSeven. AryoSeven está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas de ratón, hámster, o de los bóvidos.

Precauciones y Advertencias: • Los eventos tromboembólicos: eventos trombóticos arteriales y venosos serios tras la administración de factor VIIa (recombinante) se han reportado. Discutir los riesgos y explicar los signos y síntomas de eventos trombóticos y tromboembólicos a los pacientes que van a recibir el factor VIIa (recombinante). Controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas de la activación del sistema de coagulación y de la trombosis. Todos los pacientes que reciben factor VIIa deberían ser monitorizados para detectar signos y síntomas de la activación del sistema de coagulación o trombosis; eventos trombóticos pueden incrementarse debido al factor tisular circulante o de

predisposición coagulopatía en los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), la enfermedad aterosclerótica avanzada, la septicemia, lesión por aplastamiento, el tratamiento concomitante con concentrados de complejo de protrombina activados o no activados o no controlada la hemorragia postparto. Utilizar con precaución en pacientes con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad hepática, DIC, inmovilización postoperatoria, los pacientes de edad avanzada, y neonatos). La disminución de la dosis o la interrupción se justifica con coagulación intravascular confirmado o presencia de trombosis clínica.

- Las reacciones de hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, se han reportado con el uso. Utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al ratón, hámster, proteínas bovinas, el factor VIIa y cualquier componente del producto. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, deje de utilizar y administrar el tratamiento adecuado; considerar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos de continuar el tratamiento con el factor VIIa. En caso de shock, se aplicará el tratamiento médico estándar para el choque. Los pacientes deben ser informados de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad. Si aparecen estos síntomas, el paciente debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar con su médico.
- Sangrado Severo: En caso de sangrado grave el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes con hemofilia, o si no es posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si el sangrado no se mantiene bajo control, la atención hospitalaria de emergencia es obligatoria. Los pacientes / cuidadores deben informar al médico / se recomienda la supervisión de hospital en el momento más temprano posible sobre cualquier uso de AryoSeven.
- La formación de anticuerpos: En pacientes con deficiencia de factor VII, si la actividad del factor VIIa no alcanza el nivel esperado o el tiempo de protrombina no es el correcto, o la hemorragia no es controlada (con las dosis recomendadas), se debe sospechar de la formación de anticuerpos y se debe realizar el análisis de anticuerpos. El tiempo de protrombina (PT) y la actividad coagulante del factor VII deben medirse antes y después de la administración del medicamento en pacientes con deficiencia de factor VII. La trombosis se ha informado en pacientes con deficiencia de FVII que reciben Factor VIIa durante la cirugía, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con AryoSeven es desconocido.

#### Reacciones Adversas:

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas  
Formación del anticuerpo inhibidor

Hasta la fecha, no ha habido informes de anticuerpos inhibidores contra AryoSeven o rFVIIa en pacientes con hemofilia A o B. El desarrollo de anticuerpos inhibidores de rFVIIa se ha informado en un registro observacional post-comercialización de los pacientes con deficiencia congénita de FVII. Hay posibilidad de la formación de anticuerpos contra AryoSeven en pacientes con deficiencia de factor VII. En los ensayos clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra el rFVIIa es la única reacción adversa al fármaco informado (frecuencia: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibidor in vitro. Los factores de riesgo que pueden haber contribuido al anticuerpo desarrollo, incluido el tratamiento previo con plasma humano y / o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con AryoSeven deben ser monitorizados para detectar anticuerpos del factor VII sobre todo si no se logra la respuesta terapéutica deseada.

Los eventos tromboembólicos - arterial y venoso

Existe una preocupación acerca de los eventos tromboembólicos cuando rFVIIa se utiliza en condiciones fuera de las indicaciones aprobadas. Algunos informes han mostrado un mayor riesgo de trombosis cuando se administró rFVIIa fuera de las indicaciones aprobadas. En estas condiciones, los acontecimientos tromboembólicos arteriales son comunes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ).

Un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos arteriales (ver tabla: trastornos vasculares) (5,6% en los pacientes tratados con rFVIIa en comparación con el 3,0% en los pacientes tratados con placebo) se ha demostrado en un metaanálisis de los datos agrupados en los ensayos controlados con placebo realizados fuera de las actuales indicaciones aprobadas en diversos entornos clínicos, cada una de estos tiene pacientes con distintas características y, por tanto, diferentes perfiles de riesgo subyacentes.

La seguridad y eficacia de AryoSeven no se han establecido fuera de las indicaciones aprobadas de rFVIIa.

Otras poblaciones especiales

Los pacientes con hemofilia adquirida

Los ensayos clínicos llevados a cabo en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, mostraron que ciertas reacciones adversas al fármaco fueron más frecuentes (1% basado en episodios de tratamiento): eventos arteriales tromboembólicos (oclusión de la arteria cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náuseas, pirexia, erupción eritematosa e investigación del aumento de los niveles de productos de degradación de la fibrina

La notificación de sospechas de reacciones adversas se deben Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo

continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios para reportar cualquier sospecha de reacción

**Interacciones:** En pacientes con LLC la administración concomitante de MabThera y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del MabThera.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y / o trastornos de la coagulación. Las dosis y la frecuencia de inyección deben adaptarse en cada paciente de acuerdo con la condición.

#### Posología

La hemofilia A o B con inhibidores o con una respuesta esperada que tengan una elevada anamnésica

#### Dosis

Episodios de sangrado: 90 mg / kg cada 2 horas hasta que se logre la hemostasia o hasta que el tratamiento se juzga insuficiente. Las dosis entre 35 y 90 g / kg han utilizado con éxito en ensayos clínicos. La dosis, el intervalo y la duración de la terapia pueden ser ajustadas en base a la gravedad de la hemorragia y el grado de hemostasis logrado. Para los pacientes que sufren hemorragias graves, la dosis debe continuarse a intervalos de 3 a 6 horas después de lograr la hemostasia y la duración de la dosificación debe reducirse al mínimo.

El tratamiento perioperatorio: 90 mg / kg inmediatamente antes de la cirugía (dosis adicionales de bolo se puede administrar para una cirugía mayor si se requiere); repetir a intervalos de 2 horas durante la duración de la cirugía. Para una cirugía menor, continúe 90 mg / kg cada 2 horas durante 48 horas, luego cada 2 a 6 horas hasta que se curen.

Para una cirugía mayor, continuará 90 mg / kg cada 2 horas durante 5 días, luego cada 4 horas hasta que se curen.

La deficiencia congénita de factor VII:

Dosis

Episodios de sangrado: 15 a 30 mg / kg cada 4 a 6 horas hasta que se logre la hemostasia. Dosis tan bajas como 10 mg / kg han sido eficaces.

El tratamiento perioperatorio: 15 a 30 mg / kg inmediatamente antes de la cirugía; repetir cada 4 a 6 horas para la duración de la cirugía y hasta que la hemostasia sea lograda. Dosis tan bajas como 10 mg / kg han sido eficaces.

Hemofilia adquirida

Dose

Sangrado episodios: 70 a 90 mg / kg cada 2 a 3 horas hasta que se logre la hemostasia  
El tratamiento perioperatorio: 70 a 90 mg / kg inmediatamente antes de la cirugía; repetir cada 2 a 3 horas para la duración de la cirugía y hasta la hemostasia lograda.

Enfermedad de Glanzmann:

Dosis

Los episodios hemorrágicos (refractarios a las transfusiones de plaquetas): 90 mg / kg cada 2 horas hasta que se logre la hemostasia.

El tratamiento perioperatorio: 90 g / kg inmediatamente antes de la cirugía; repetir a intervalos de 2 horas durante la duración de la cirugía. Continuar 90 g / kg cada 2 a 6 horas para evitar la hemorragia postoperatoria.

Nota: Las dosis más altas infundida promedio (mediana de 100 mg / kg) se observaron en los pacientes quirúrgicos que tenían refractariedad clínica con o sin anticuerpos específicos plaquetarios en comparación con aquellos con nola tenían.

Población pediátrica

La hemofilia A o B con inhibidores:

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque los niños el aclaramiento es más rápido que los adultos. Por lo tanto, pueden ser necesarias dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones plasmáticas similares en pacientes adultos

La deficiencia congénita de factor VII:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones para la profilaxis deben basarse en la respuesta clínica y adaptarse a cada individuo

Vía de Administración: Administrar la solución como una inyección de bolo intravenosa durante 2 - 5 minutos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017029501

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

- **Explicar la alta frecuencia de reacciones advertencias serias que se presentan en el estudio clínico presentado, lo cual puede afectar el balance riesgo beneficio del producto, en especial lo relacionado con la infusión y que se encuentra reportadas en el PSUR.**
- **Allegar información relacionada con los subproductos presentes en el preparado.**
- **Allegar plan de gestión del riesgo, según lo establecido en la guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento nuevo y producto nuevo -SEMPB**
- **Corregir la información en el formato de presentación y en el dossier que refiere a otros productos diferentes al solicitado, ya que la misma puede generar confusión en el momento de evaluación.**

### 3.1.3.5 EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA

Expediente : 20039088  
 Radicado : 2017035751  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Bayer S.A.  
 Fabricante : Regeneron Pharmaceuticals, INC

Composición: Un mL de solución para inyección contiene 40 mg de aflibercept.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Eylia® está indicado para el tratamiento de

- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)
- Edema macular diabético (EMD)
- Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

Contraindicaciones:

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa severa
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes

Precauciones y Advertencias: Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de Eylia®, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre Eylia® se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida Eylia®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Reacciones Adversas: Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), muy poco frecuentes ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en pacientes de estudios de fase III.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de la inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior, Edema corneal	Catarata traumática, Vitritis, Hipopión

\*Condiciones conocidas por estar asociadas con la DMAE húmeda. Observadas sólo en los estudios de DMAE húmeda.

\*\* Endoftalmitis con cultivo positivo y cultivo negativo

\*\*\* Durante el periodo posterior a la comercialización, los reportes de hipersensibilidad incluyeron erupción cutánea, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/ anafilactoides severas.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Hay un riesgo teórico de ETA, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF.

Se observó una baja tasa de incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos de Eylia® en pacientes con DMAE, EMD, OVCR, ORVR y NCV miópica. En las indicaciones no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los grupos del comparador respectivo.

#### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad con Eylia®.

### Sobredosis

En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los ensayos clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis.

La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción  
No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Eylia®

Dosificación y Grupo Etario: Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)

La dosis recomendada de Eylia® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses. A largo plazo (luego de los primeros 12 meses de tratamiento), se recomienda que los pacientes continúen con el tratamiento con Eylia® cada 2 meses

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)

La dosis recomendada de Eylia® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de Eylia® es de 2mg (equivalente a 50 microlitros).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de Eylia® es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylia®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones. Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylia®.

#### Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de Eylia® es una única inyección intravítrea de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste.

#### Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con Eylia®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

#### Pacientes de edad avanzada:

No es necesaria ninguna consideración especial.

Vía de Administración: Eylia® es para inyección intravítrea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica.

- Inserto CCPI Versión 10
- Información para prescribir CCDS Versión 10

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

**Composición:** Un mL de solución para inyección contiene 40 mg de Aflibercept.

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

**Indicaciones:** Eylia® está indicado para el tratamiento de

- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)
- Edema macular diabético (EMD)
- Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

**Contraindicaciones:**

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa severa
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes

**Precauciones y Advertencias:** Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de Eylia®, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre Eylia® se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

**Aumento de la presión intraocular**

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida Eylia®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se

deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

#### Reacciones Adversas: Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio:

**Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), muy poco frecuentes ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )**

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de seriedad.

**Tabla 1: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en pacientes de estudios de fase III.**

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de la inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior, Edema corneal	Catarata traumática, Vitritis, Hipopión

\*Condiciones conocidas por estar asociadas con la DMAE húmeda. Observadas sólo en los estudios de DMAE húmeda.

**\*\* Endoftalmitis con cultivo positivo y cultivo negativo**

**\*\*\* Durante el periodo posterior a la comercialización, los reportes de hipersensibilidad incluyeron erupción cutánea, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/ anafilactoides severas.**

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

#### **Eventos tromboembólicos arteriales**

**Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Hay un riesgo teórico de ETA, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF.**

**Se observó una baja tasa de incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos de Eylia® en pacientes con DMAE, EMD, OVCR, ORVR y NCV miópica. En las indicaciones no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los grupos del comparador respectivo.**

#### **Inmunogenicidad**

**Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad con Eylia®.**

#### **Sobredosis**

**En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los ensayos clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis.**

**La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse el tratamiento adecuado.**

**Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción  
No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Eylia®**

**Dosificación y Grupo Etario: Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)**

**La dosis recomendada de Eylia® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).**

**El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses. A largo plazo (luego de los primeros 12 meses de tratamiento), se recomienda que los pacientes continúen con el tratamiento con Eylia® cada 2 meses**

**Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)**

La dosis recomendada de Eylia® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

**Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)**  
La dosis recomendada de Eylia® es de 2mg (equivalente a 50 microlitros).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

**Edema macular diabético (EMD)**

La dosis recomendada de Eylia® es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylia®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones. Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylia®.

**Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)**

La dosis recomendada de Eylia® es una única inyección intravítrea de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste.

**Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:**

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con Eylia®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

**Pacientes de edad avanzada:**

No es necesaria ninguna consideración especial.

**Vía de Administración:** Eylia® es para inyección intravítrea

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

**Norma farmacológica:** 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar del prospecto y el inserto “pueden requerirse tres o más inyecciones cada mes” por cuanto dicha expresión se puede prestar a mal interpretación y mal uso.

**3.1.3.6 CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20 mg/0,2 mL**  
**CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40 mg/0,4 mL**  
**CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60 mg/0,6 mL**  
**CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80 mg/0,8 mL**

Expediente : 20124769  
 Radicado : 2017036834  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Proclin Pharma S.A  
 Fabricante : Rovi Contract Manufacturing, SL (Rovi CM)

**Composición:**

-Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI)  
 - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL

-Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI)  
 - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

1. 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. (Enoxaparina sódica 20 mg y Enoxaparina sódica 40 mg).
2. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxaparina sodica 60 mg 6.000 UI; Enoxaparina sodica 80 mg)
3. 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. (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina 80 mg)
4. Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxaparina sodica 60 mg; Enoxaparina sodica 80 mg )
5. 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:

1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica

4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
6. Endocarditis séptica

#### Precauciones y Advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.

#### 2. 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.

3. No intercambiar CRUSIA 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.

4. 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.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el

perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/ epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina.
- 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 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 Enoxaparina sódica. 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 Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina 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 Enoxaparina sódica 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 Enoxaparina sódica 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 notificados 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 1/1.000 a 1/10.000 a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

#### 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 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\*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia\*. Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia\*. Poco Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

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 hepato biliares: 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 Enoxaparina sódica 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, dipiridamol, 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 postoperatorias), 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 Enoxaparina sódica 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 Enoxaparina sódica). 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 Enoxaparina sodica 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 Enoxaparina sódica 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), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxaparina sódica 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 Enoxaparina sódica 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 Enoxaparina sódica.

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 establecida.

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

Insuficiencia renal:

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30m/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la Enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

- Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

- Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC una vez al día

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

- Posología estándar: 1 mg/kg SC dos veces al día

- Insuficiencia renal grave: 1 mg/kg SC una vez al día.

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:

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

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

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

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

- Insuficiencia renal grave: 1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

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

- Posología estándar: 40 mg SC una vez al día
- Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.
- Posología estándar: 20 mg SC una vez al día - Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.

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

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

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

Forma de Administración:

- Inyección subcutánea: Enoxaparina sodica 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. Enoxaparina sodica 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 doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

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

- Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo): Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxaparina sódica 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 Enoxaparina sodica para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina sodica puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

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

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

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

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa. Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

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

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

No debe ser administrado vía intramuscular.

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

Vía de Administración: Subcutánea – Intravenosa y 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 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 evaluación de inmunogenicidad, generado por la interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4.

### 3.1.3.7 TRASTUZUMAB 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN

Expediente : 20124715  
 Radicado : 2017036335  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Laboratorios la Santé S.A.  
 Fabricante : Cadila Healthcare LTD

Composición: Cada vial contiene trastuzumab 440 mg de polvo liofilizado para infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir para infusión intravenosa.

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión de HER2: \*En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. \*En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. \*En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de

pacientes con CMM con receptores hormonales. Cáncer de mama precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-Positivo: \*Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede). \*Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. \*En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino. \*En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro. Cáncer gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias: Precauciones: el tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer. Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) tras la administración de Trastuzumab: se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios. Reacciones pulmonares: se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e

insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes. Disfunción cardíaca - Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Ssociety [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada). Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración del Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado. Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab. No se ha estudiado prospectivamente la

seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico  $\beta$ . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos. Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM. Cáncer de mama precoz (CMP): en las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m<sup>2</sup>). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento

neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina). Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. Advertencias: Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia. No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales. Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IGg) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab. Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab. Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Reacciones Adversas: Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de

distrés respiratorio “ARDS”) han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardíaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné, prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinofaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas, úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG),

ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardiacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace mortal y formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

Interacciones: Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación: Uso exclusivamente intravenoso. Pauta semanal: Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos. Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de es de 2 mg/kg. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes dosis pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Duración del tratamiento: Las pacientes con CMM deben ser tratadas con hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Trastuzumab I.V. hasta la progresión de la enfermedad. Dosis omitidas: Formulación I.V.: Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta

semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según la pauta original. Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis de carga en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán luego conforme a la pauta original. Los pacientes pueden continuar el tratamiento mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia. No se requiere de ajustes en las dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal

Vía de Administración: intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017036335

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

### 3.1.3.8 SII ONCO BCG® (LIOFILIZADO)

Expediente : 20124694  
 Radicado : 2017036101  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Silcov SAS  
 Fabricante : Serum Institute Of India LTD.

Composición: Cada mL contiene 40mg de Cepa Bacillus Calmette Guerin (bacterial mass)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Para el tratamiento del carcinoma urotelial “in situ” de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión.

Contraindicaciones: SII ONCO BCG® para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente.
- Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.
- Un paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos

Precauciones y Advertencias: Precauciones:

SII Onco Bcg® es para uso intravesical no debe ser administrada por ninguna otra vía.

- El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.
- La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico. El paciente debe orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.

Advertencias:

Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis.

Reacciones Adversas: Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios. Están directamente relacionados al recuento acumulado de UFC de la BCG administrada en varias instilaciones. Los efectos secundarios comunes incluyen:

- La disuria, frecuencia y urgencia miccional. Estos síntomas normalmente ocurren de la segunda o tercera instilación.

- La cistitis y reacciones típicas inflamatorias granulomatosas que ocurren en la mucosa de la vejiga, pueden ser un componente esencial de la actividad anti-tumoral del medicamento. Los síntomas normalmente desaparecen a los 2 días siguientes a la instilación no requieren tratamiento. La cistitis puede ser más prolongada durante el tratamiento de mantenimiento y si es severa, se puede administrar Isoniazida 300mg diariamente con analgésicos hasta que desaparezcan los síntomas.
- Malestar y fiebre de bajo grado y/o síntomas generales. Estos síntomas normalmente ocurren 4 horas después de la instilación y desaparecen dentro de 24 a 48 horas.

#### Efectos adversos raros:

- Fiebre de más de 39°C. La fiebre desaparece dentro de 24-48 horas de antipiréticos y fluidos.
- Las infecciones sistémicas de BCG debidas a la cateterización traumática, perforación de la vejiga o la instilación temprana con BCG después de la RTU-TV extensiva utilizada anteriormente que puede manifestarse por la neumonitis, hepatitis o la citopenia. Los pacientes con tales síntomas deben ser tratados con medicamentos tuberculostáticos conforme los esquemas de tratamiento usado y establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social.
- Prostatitis Granulomatosa.
- Artritis, Artralgia, Hematuria, Orquitis, Obstrucción uretral transitoria, puede ocurrir la epididimitis o la contracción de la vejiga

Interacciones: SII ONCO BCG® es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Acido Para-Amino Salicílico). Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de SII ONCO BCG® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de SII ONCO BCG®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de SII ONCO BCG® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse 2-3 semanas después de realizar la RTU-TV. El esquema de tratamiento está constituido por una instilación que se repite semanalmente con SII ONCO BCG® (80- 120mg) durante las primeras 6 semanas, al tercer mes se sigue con 1 instilación semanal por 3 semanas consecutivas; se repite al sexto mes y después cada 6 meses hasta completar los 36 meses. La duración y frecuencia del tratamiento de mantenimiento deben ser evaluadas sobre la base de clasificación del tumor y el diagnóstico clínico.

Vía de Administración: Intravesical

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

### 3.1.3.9 VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TOXOIDE TETANICO

Expediente : 20124697  
 Radicado : 2017036139  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Silcov S.A.S.  
 Fabricante : Serum Institute of India LTD.

Composición: Cada vial contiene 40UI de Toxoide Tetánico

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: La vacuna es usada para la prevención del Tétanos en bebés, niños y adultos, especialmente aquellos que corren riesgo de exposición a la infección de tétanos y personas que se dedican a actividades del aire libre, por ejemplo: jardineros, granjeros y atletas. Se usa la vacuna también para la prevención del tétanos neonatal por la inmunización de mujeres en edad fecunda y también en la prevención de tétanos en el caso de heridas. La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con BCG, Sarampión, Polio (OPV e IPV), Hepatitis B, Fiebre Amarilla, Vacuna contra Haemofilus Infuenza-B y la Varicela.

Contraindicaciones: La vacuna no debe ser administrada en personas que manifestaron una reacción severa a una dosis previa del toxoide tetánico. La inmunización debe ser

aplazada durante el transcurso de cualquier enfermedad febril o infección aguda. Una enfermedad febril tal como la infección leve de la vía respiratoria superior no debe impedir la inmunización.

**Precauciones y advertencias:** Como en el caso de la utilización de todas las vacunas, los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos, debido a la posibilidad de la ocurrencia de reacciones alérgicas inmediatas o tempranas. También deben ser disponibles el clorhidrato de efcorlin y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno.

Se ha observado una frecuencia aumentada de las reacciones locales y sistémicas a las dosis de refuerzo de toxoide tetánico cuando está administrado a las personas previamente inmunizadas.

Se debe tomar especial cuidado para asegurar que la inyección no entre en los vasos sanguíneos.

Es de suma importancia que cuando el padre, tutor o un paciente adulto vuelva para la próxima dosis en la serie, él o ella debe ser entrevistado en cuanto a la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señales de una reacción adversa después de la administración de la dosis anterior.

**Advertencias:** Debe estar inmediatamente disponible la inyección de adrenalina (1:1000) en el caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda debido a cualquier componente de la vacuna. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0.1 a 0.5mg

(0.1-0.5ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente. La dosis única no debe exceder 1mg (1ml). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0.01mg/kg. (0.01ml/kg. De 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0.5mg (0.5ml). El fundamento en el tratamiento de la anafilaxia severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe utilizarse a la primera sospecha de anafilaxis

**Reacciones adversas:** Las reacciones son en general leves y restringidas al sitio de la inyección. Puede ocurrir la inflamación leve acompañada por la fiebre transitoria, indisposición y la irritabilidad. Ocasionalmente puede formarse un nódulo en el sitio de la inyección pero es raro. Se puede observar una severidad aumentada de reacción a la vacunación en individuos que han tenido muchas inmunizaciones de refuerzo.

**Interacciones:** Si se precisa de la inmunización pasiva para el tétanos, el TIG (HUMANO) es el producto que se recomienda. Ofrece protección más prolongada en comparación con antitoxinas de origen animal y causa pocas reacciones adversas.

Como en el caso de otras inyecciones intramusculares se debe utilizarla con cautela en pacientes recibiendo la terapia de anticoagulantes.

Las terapias inmunosupresoras pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas.

**Dosificación y Grupo Etario:** El esquema completo de básico de Inmunización contra el tétanos consiste en dos dosis primarias de 0.5ml con intervalo de por lo menos 4 semanas. , seguidas por la tercera dosis después de 6-12 meses. Para mantener un alto nivel de inmunidad se recomienda dosis de refuerzo de 0.5ml en intervalos factibles (para adultos es normalmente 5-10 años).

**Protección de los recién nacidos contra el tétanos**

Para la prevención del tétanos neonatal, se recomienda el toxoide tetánico para la inmunización de mujeres en edad fecunda y especialmente mujeres embarazadas. El toxoide tetánico puede ser administrado seguramente durante el embarazo y debe ser administrado a la madre al primer contacto o en cuanto posible durante el embarazo.

Se recomienda un esquema de 5 dosis para mujeres en edad fecunda, no previamente inmunizadas: después del esquema básico de inmunización con tres dosis, se debe administrar dos dosis adicionales de refuerzo, al menos un año después de la dosis anterior o durante el embarazo subsecuentemente.

**Vacunación De Personas Heridas**

Para aquellas personas que muestran prueba de haber terminado su curso de inmunización con el toxoide tetánico o de haber recibido una dosis los últimos 5 años no se recomienda dosis adicional del toxoide tetánico

Vía de administración: Inyección intramuscular

Condición de venta: Uso Institucional

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

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

**Composición:** Cada vial contiene 40UI de Toxoide Tetánico

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable

**Indicaciones:** La vacuna es usada para la prevención del Tétanos en bebés, niños y adultos, especialmente aquellos que corren riesgo de exposición a la infección de tétanos y personas que se dedican a actividades del aire libre, por ejemplo: jardineros, granjeros y atletas. Se usa la vacuna también para la prevención del tétanos neonatal por la inmunización de mujeres en edad fecunda y también en la prevención de tétanos en el caso de heridas. La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con BCG, Sarampión, Polio (OPV e IPV), Hepatitis B, Fiebre Amarilla, Vacuna contra Haemofilus Infuenza-B y la Varicela.

**Contraindicaciones:** La vacuna no debe ser administrada en personas que manifestaron una reacción severa a una dosis previa del toxoide tetánico. La inmunización debe ser aplazada durante el transcurso de cualquier enfermedad febril o infección aguda. Una enfermedad febril tal como la infección leve de la vía respiratoria superior no debe impedir la inmunización.

**Precauciones y advertencias:** Como en el caso de la utilización de todas las vacunas, los vacunados deber ser vigilados por no menos de 30 minutos, debido a la posibilidad de la ocurrencia de reacciones alérgicas inmediatas o tempranas. También deben ser disponibles el clorhidrato de efcorlin y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno.

Se ha observado una frecuencia aumentada de las reacciones locales y sistémicas a las dosis de refuerzo de toxoide tetánico cuando está administrado a las personas previamente inmunizadas.

Se debe tomar especial cuidado para asegurar que la inyección no entre en los vasos sanguíneos.

Es de suma importancia que cuando el padre, tutor o un paciente adulto vuelva para la próxima dosis en la serie, él o ella debe ser entrevistado en cuanto a la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señales de una reacción adversa después de la administración de la dosis anterior.

**Advertencias:** Debe estar inmediatamente disponible la inyección de adrenalina (1:1000) en el caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda debido a cualquier componente de la vacuna. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0.1 a 0.5mg

**(0.1-0.5ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente. La dosis única no debe exceder 1mg (1ml). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0.01mg/kg. (0.01ml/kg. De 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0.5mg (0.5ml). El fundamento en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe utilizarse a la primera sospecha de anafilaxis**

**Reacciones adversas: Las reacciones son en general leves y restringidas al sitio de la inyección. Puede ocurrir la inflamación leve acompañada por la fiebre transitoria, indisposición y la irritabilidad. Ocasionalmente puede formarse un nódulo en el sitio de la inyección per es raro. Se puede observar una severidad aumentada de reaccione a la vacunación en individuos que han tenido muchas inmunizaciones de refuerzo.**

**Interacciones: Si se precisa de la inmunización pasiva para el tétanos, el TIG (HUMANO) es el producto que se recomienda. Ofrece protección más prolongada en comparación con antitoxinas de origen animal y causa pocas reacciones adversas.**

**Como en el caso de otras inyecciones intramusculares se debe utilizarla con cautela en pacientes recibiendo la terapia de anticoagulantes.**

**Las terapias inmunosupresoras pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas.**

**Dosificación y Grupo Etario: El esquema completo de básico de Inmunización contra el tétanos consiste en dos dosis primarias de 0.5ml con intervalo de por lo menos 4 semanas. , seguidas por la tercera dosis después de 6-12 meses. Para mantener un alto nivel de inmunidad se recomienda dosis de refuerzo de 0.5ml en intervalos factibles (para adultos es normalmente 5-10 años).**

**Protección de los recién nacidos contra el tétanos**

**Para la prevención del tétanos neonatal, se recomienda el toxoide tetánico para la inmunización de mujeres en edad fecunda y especialmente mujeres embarazadas. El toxoide tetánico puede ser administrado seguramente durante el embarazo y debe ser administrado a la madre al primer contacto o en cuanto posible durante el embarazo.**

**Se recomienda un esquema de 5 dosis para mujeres en edad fecunda, no previamente inmunizadas: después del esquema básico de inmunización con tres dosis, se debe administrar dos dosis adicionales de refuerzo, al menos un año después de la dosis anterior o durante el embarazo subsecuentemente.**

## Vacunación De Personas Heridas

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

**Para aquellas personas que muestran prueba de haber terminado su curso de inmunización con el toxoide tetánico o de haber recibido una dosis los últimos 5 años no se recomienda dosis adicional del toxoide tetánico**

**Vía de administración: Inyección intramuscular**

**Condición de venta: Uso Institucional**

**Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10**

### **3.1.3.10 HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./mL**

Expediente : 19970942  
 Radicado : 2016118441 / 2017031450  
 Fecha : 08/03/2017  
 Interesado : B. Braun Medical S.A  
 Fabricante : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución contiene 5000 UI de Heparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante

Contraindicaciones: Insuficiencia renal, daño hepático, diatesis hemorrágica, Hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacteriana subaguda y periodo postoperatorio

Advertencias y precauciones: En general, la administración del medicamento debe evitarse en las siguientes circunstancias, a menos que los beneficios esperados superen claramente los posibles riesgos:

- Riesgo de hemorragia (p. ej., en cirugía mayor de una sospecha de tumor maligno especialmente del sistema nervioso central, nefrolitiasis y ureterolitiasis).
- Abuso crónico de alcohol.

Se requiere una vigilancia médica especialmente cuidadosa:

- si la heparina debe administrarse por períodos prolongados durante el embarazo.
- en pacientes de avanzada edad, sobre todo mujeres,
- durante la medicación con medicamentos que afectan la función plaquetaria o el sistema de coagulación.

Debe prestarse atención cuando se administre el medicamento a pacientes con hipertensión.

La heparina puede reprimir la secreción suprarrenal de aldosterona dando como resultado hiperpotasemia. Por tanto, las concentraciones de potasio sérico deben vigilarse en pacientes con riesgo de sufrir hiperpotasemia (p. ej., por diabetes mellitus, deterioro de la función renal o por productos medicinales que aumentan la concentración de potasio). Véase también la sección 4.5.

La anestesia neuroaxial en pacientes tratados con heparina se asocia con un mayor riesgo de hemorragia espinal y desarrollo de hematoma espinal que puede causar parálisis a largo plazo o incluso permanente.

Es necesario un intervalo de tiempo mínimo de 4 horas entre la última dosis de heparina y la inserción de la aguja epidural/espinal o la retirada del catéter. Si la heparina se administra en dosis terapéuticas, es necesaria la normalización del TTPa. La administración de heparina puede reiniciarse 1 hora después del procedimiento.

Durante el tratamiento con heparina deben evitarse las inyecciones intramusculares debido al riesgo de sufrir un hematoma.

En caso de que ocurran complicaciones tromboembólicas durante la terapia con heparina, debe considerarse la posibilidad de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina y deben hacerse recuentos de plaquetas.

Los pacientes en tratamiento con heparina no deben ser expuestos al riesgo de sufrir heridas.

Después de la administración prolongada y especialmente en pacientes predispuestos, puede desarrollarse osteoporosis (es decir, en personas de avanzada edad: especialmente mujeres posmenopáusicas, mujeres embarazadas y en período de lactancia y niños).

La heparina puede producir el aumento y la prolongación de la menorragia. En caso de un sangrado uterino inusualmente intenso o acíclico, debe excluirse cualquier enfermedad orgánica que requiera tratamiento específico mediante un examen ginecológico adicional.

La administración terapéutica de heparina debe controlarse mediante el uso de un ensayo de TTPa calibrado de forma local con un rango terapéutico recomendado del TTPa de 1,5 a 2,5.

El TTPa debe controlarse, al menos, una vez al día con la medida repetida unas 4 horas tras cada ajuste de la dosis.

Antes de administrar heparina, deben determinarse el tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de trombina. Esos valores deben estar dentro del intervalo normal.

Para poder detectar lo antes posible la aparición de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina, deben efectuarse recuentos de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y en los días 5, 7 y 9. En pacientes con exposición reciente a la heparina, el recuento de plaquetas debe determinarse de forma adicional entre 12 y 24 horas tras el inicio del tratamiento.

La heparina puede afectar el tiempo de protrombina, lo cual debe tenerse en cuenta al determinar la dosis de derivados de la cumarina.

La heparina debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a la heparina de bajo peso molecular.

#### Grupos especiales de pacientes

##### Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Si la heparina se administra a pacientes con insuficiencia hepática o renal, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”).

##### Embarazo

Si está disponible, se recomienda la heparina sin conservantes cuando se necesita tratamiento con heparina durante el embarazo. No existen desenlaces adversos conocidos asociados con la exposición fetal al conservante alcohol bencílico por parte de las madres tras la administración del fármaco. No obstante, puesto que el alcohol bencílico puede cruzar la barrera placentaria, es preferible que durante el embarazo no se administre heparina con alcohol bencílico.

La administración de dosis terapéuticas de heparina debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la inducción del parto o de la cesárea.

##### Población pediátrica

El alcohol bencílico puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en lactantes y niños de hasta 3 años de edad.

Si la heparina se administra a lactantes o niños, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”).

##### Resistencia a la heparina

Algunos pacientes necesitan dosis de heparina inusualmente altas para alcanzar el nivel terapéutico del TTPa (resistencia a la heparina). En algunos casos, esto puede atribuirse a una capacidad de respuesta variable del ensayo del TTPa. Por tanto, la administración de mayores dosis de heparina en pacientes con resistencia a la misma solamente puede excluirse sobre la base de medidas adicionales de las concentraciones de anti-Xa (rango objetivo de entre 0,35 y 0,7 U/ml).

##### Advertencias y precauciones especiales respecto a los excipientes

Este medicamento contiene 12,5 mg de alcohol bencílico por ml.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente «sin sodio»

Reacciones adversas: Los efectos adversos más frecuentes son los acontecimientos de sangrado de cualquier órgano o tejido

Además de esto, pueden producirse reacciones locales en el lugar de administración.

La trombocitopenia de tipo II inducida por la heparina ocurre de forma rara ( $<1/1.000$ ) pero esta reacción adversa puede volverse grave. Se supone que es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos específicos. Véanse los detalles a continuación.

Otras reacciones adversas pueden incluir reacciones alérgicas locales o sistémicas.

Lista de efectos adversos

Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia como sigue:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )

Muy raros ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Todas las reacciones derivadas de la experiencia poscomercialización (informes espontáneos y literatura) solamente se basan en una población de pacientes que en su mayoría se desconoce. Por tanto, las incidencias exactas no pueden proporcionarse y se expresan como «Frecuencia no conocida».

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes

Trombocitopenia de tipo I inducida por heparina

Al inicio de la terapia con heparina, trombocitopenia tipo I leve inducida por heparina (recuento de plaquetas de 100.000 a 150.000 por microlitro), sin trombosis. La trombocitopenia suele producirse en los primeros 5 días de tratamiento y se debe probablemente a un efecto directo sobre las plaquetas.

Frecuencia no conocida:

Eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida:

Parálisis permanente o temporal debida a hematomas subaracnoideos o epidurales tras la anestesia neuroaxial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes

Alopecia transitoria tras la administración a largo plazo, necrosis cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida:

Osteoporosis (tras la administración a largo plazo de heparina)

Trastornos endocrinos

## Raros

Hipoaldosteronismo, que tiene como resultado hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial en pacientes con deterioro de la función renal y diabetes mellitus.

## Trastornos vasculares

Muy frecuentes

Hemorragia

Dependiendo de la dosis, mayor incidencia de sangrado de cualquier órgano o tejido.

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Frecuentes

Reacciones tisulares locales en el sitio de la inyección, como induración, enrojecimiento, cambios de color y hematomas pequeños.

Trastornos del sistema inmunitario Poco frecuentes:

Reacciones alérgicas de todo tipo y gravedad, con diferentes manifestaciones.

Raros:

- Reacciones tóxicas o alérgicas al alcohol bencílico.
- Trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II inducida por heparina, véanse los detalles más adelante).

Muy raros:

- Shock anafiláctico, en especial, en pacientes sensibilizados que habían recibido heparina anteriormente.
- Aparición de trombocitopenia tipo II, con una demora de varias semanas después de finalizada la administración de heparina.

Frecuencia no conocida:

- Reacción de hipersensibilidad de tipo IV (p. ej., pápulas eritematosas y placas localizadas en el sitio de inyección) que puede producirse con una latencia de hasta varios meses

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:

Aumento de las enzimas hepáticas (aumentos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT), gamma glutamiltranspeptidasa, lactato deshidrogenasa y lipasa, dando lugar posiblemente a aumentos en los ácidos grasos libres). Sin embargo, estas reacciones son reversibles.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Muy raros:

Priapismo.

## Información sobre efectos adversos particulares

Trombocitopenia tipo II inducida por heparina

La trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II, HIT II), se caracteriza por recuentos de plaquetas marcadamente inferiores a 100.000 por microlitro o una rápida disminución a menos del 50 % del valor

inicial, acompañada por trombosis o embolias arteriales o venosas, coagulopatía por consumo, necrosis cutánea en el sitio de la inyección. El efecto anticoagulante de la heparina puede estar reducido.

En pacientes sin hipersensibilidad preexistente a la heparina, la disminución de los recuentos de plaquetas comienza en los casos típicos entre 5 y 14 días después de iniciar la terapia con heparina. En pacientes con anticuerpos existentes contra la heparina, dicha disminución ya puede manifestarse después de unas horas. Cuanto mayor es el grado de traumatismo y de liberación de PF4, más probable era que los pacientes desarrollaran anticuerpos HIT y HIT clínica. Si aparece una trombocitopenia tipo II, la administración de heparina debe interrumpirse de inmediato. El tratamiento de emergencia depende del tipo y gravedad de los síntomas. Está absolutamente contraindicada la nueva exposición del paciente a la heparina por vía parenteral.

Pacientes que se someten a circulación extracorporeal.

Esencialmente, pueden producirse las mismas reacciones farmacológicas adversas que se producen en otros pacientes. Los pacientes sometidos a hemodiálisis pueden encontrarse en un riesgo mayor de desarrollar reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Nota:

Los pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si notan cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Interacciones: Aumento del efecto de la heparina

Los siguientes productos pueden causar un aumento clínicamente significativo del efecto de la heparina, posiblemente asociado con un aumento de la tendencia hemorrágica:

- inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina, el clopidogrel, el dipyridamol en dosis altas, bloqueadores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa,
- fibrinolíticos,
- otros anticoagulantes (p. ej., los derivados de la cumarina fondaparinux, dabigatrán, otras heparinas o sustancias similares a la heparina),
- algunos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ketorolaco, diclofenaco por vía intravenosa),
- penicilina en dosis altas,
- medicamentos citostáticos, excepto la doxorubicina
- dextranos

Disminución del efecto de la heparina

El efecto de la heparina puede ser disminuido por

- doxorubicina
- nitratos: Se ha notificado una actividad reducida de la heparina con la infusión de trinitrato de glicerilo por vía intravenosa

Influencia de la heparina sobre el efecto de otros principios activos:

- Medicamentos que producen un aumento de la concentración de potasio sérico (p. ej., aliskireno e inhibidores de la ECA) deben administrarse junto con la heparina solamente bajo cuidadosa vigilancia:

- Abuso de nicotina:

La nicotina puede incrementar la eliminación de la heparina, por lo que contrarresta parcialmente el efecto anticoagulante de la misma

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y grupo etario: Determine la dosis de heparina de forma individual para cada paciente.

La posología depende de los valores reales de los parámetros de la coagulación sanguínea, del tipo y del desarrollo de la enfermedad, de la respuesta del paciente a la terapia, del tipo y de la gravedad de las reacciones adversas, así como de la edad y del peso corporal (PC) del paciente. Deben tenerse en cuenta la sensibilidad variable a la heparina así como un patrón de tolerancia alterado a la heparina en el curso de la terapia.

Posologías recomendadas

Terapia de la tromboembolia aguda venosa y arterial (inclusive el tratamiento precoz del infarto de miocardio y la angina de pecho inestable)

La dosis terapéutica se debe ajustar de acuerdo con la vigilancia regular de los valores del TTPa.

Bolo	Mantenimiento
80 U.I./kg de PC por vía intravenosa	18 U.I./kg de PC por hora de infusión intravenosa
5.000 U.I. por vía Intravenosa*	No menos de 30.000 U.I. al día*
5.000 U.I. por vía intravenosa*	250 U.I./kg de PC dos veces al día por vía subcutánea
333 U.I./kg de PC por vía subcutánea	250 U.I./kg de PC dos veces al día por vía subcutánea.

\* Recomendaciones posológicas no basadas en el peso indicadas para un paciente con un peso promedio de 70 kg

Terapia de la angina de pecho inestable o en el infarto de miocardio sin elevación de la onda ST:

Bolo	Mantenimiento
60 - 70 U.I./kg de PC (dosis máxima de 5.000 U.I.) por vía intravenosa.	12 - 15 U.I./kg de PC por hora (máximo de 1.000 U.I.)

	por hora) de infusión intravenosa.
--	------------------------------------

Terapia del infarto de miocardio con elevación de la onda ST con agentes fibrinolíticos:

Bolo	Mantenimiento
60 U.I./kg de PC (dosis máxima de 4.000 U.I.) por vía intravenosa	12 U.I./kg de PC por hora (máximo de 1.000 U.I. por hora) de infusión intravenosa

Población pediátrica

Administración por vía intravenosa:

Para neonatos véase la sección 4.3

Lactantes y bebés de 1 mes a 1 año de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 U.I./kg de PC	25 U.I./kg de PC por hora; ajustada de acuerdo con el TTPa

Bebés, niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 U.I./kg de PC	25 U.I./kg de PC por hora; ajustada de acuerdo con el TTPa

Administración por inyección subcutánea:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad: 250 U.I./kg de PC dos veces al día, ajustada de acuerdo con el TTPa.

Profilaxis de la tromboembolia

Adultos:

5.000 U.I. por vía subcutánea cada 8 o 12 horas normalmente durante al menos 5 días o hasta el alta si esta ocurre primero.

En pacientes que van a someterse una operación la primera dosis se administra 2 horas antes de comenzar la misma y la profilaxis de la tromboembolia debe continuar durante 2 a 3 semanas tras la cirugía.

Población pediátrica:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:

100 U.I./kg de PC (máximo de 5.000 U.I.) dos veces al día mediante inyección subcutánea, ajustada de acuerdo con el TTPa.

Prevención de la coagulación sanguínea durante el uso de circulación extracorporea (p. ej., máquina corazón-pulmón, hemodiálisis)

Máquina corazón-pulmón:

300 a 400 U.I./kg de PC más dosis adicionales para alcanzar y mantener el tiempo de coagulación activado >480 segundos

Hemodiálisis:

50 U.I./kg de PC en la línea arterial, mantenimiento: 500 a 1.500 U.I. por hora.

Grupos especiales de pacientes

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Puede ser necesaria la reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

- Pacientes de avanzada edad

Los requisitos de dosis de heparina podrían disminuir en las personas de avanzada edad dependiendo de su condición individual (p. ej., función renal).

- Fumadores

Dependiendo de la cantidad de nicotina presente en el cuerpo, podría ser necesario aumentar las dosis.

- Pacientes obesos

Los ensayos clínicos sugieren que con el fin de proporcionar suficiente anticoagulante en los pacientes con obesidad mórbida puede ser necesario un aumento en las dosis de heparina. Sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones específicas acerca de la dosis.

- Embarazo

Profilaxis de la tromboembolia:

Inyecciones subcutáneas dos veces al día con o sin bolo inicial por vía intravenosa. La dosis debe ajustarse de acuerdo con el TTPa determinado 6 horas después de cada inyección.

El tratamiento continuará durante al menos 6 semanas tras el parto (para una duración total mínima de la terapia de tres meses)

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. 2017000685 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.11., con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó caracterización fisicoquímica, molecular y biológica completa de su producto; así como información poscomercialización de los países donde se encuentra autorizado, que incluye países de referencia para Colombia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL de solución contiene 5000 UI de Heparina sódica

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Anticoagulante

**Contraindicaciones:** Insuficiencia renal, daño hepático, diatesis hemorrágica, Hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacteriana subaguda y periodo postoperatorio

**Advertencias y precauciones:** En general, la administración del medicamento debe evitarse en las siguientes circunstancias, a menos que los beneficios esperados superen claramente los posibles riesgos:

- Riesgo de hemorragia (p. ej., en cirugía mayor de una sospecha de tumor maligno especialmente del sistema nervioso central, nefrolitiasis y ureterolitiasis).
- Abuso crónico de alcohol.

Se requiere una vigilancia médica especialmente cuidadosa:

- si la heparina debe administrarse por períodos prolongados durante el embarazo.
- en pacientes de avanzada edad, sobre todo mujeres,
- durante la medicación con medicamentos que afectan la función plaquetaria o el sistema de coagulación.

Debe prestarse atención cuando se administre el medicamento a pacientes con hipertensión.

La heparina puede reprimir la secreción suprarrenal de aldosterona dando como resultado hiperpotasemia. Por tanto, las concentraciones de potasio sérico deben vigilarse en pacientes con riesgo de sufrir hiperpotasemia (p. ej., por diabetes mellitus, deterioro de la función renal o por productos medicinales que aumentan la concentración de potasio). Véase también la sección 4.5.

La anestesia neuroaxial en pacientes tratados con heparina se asocia con un mayor riesgo de hemorragia espinal y desarrollo de hematoma espinal que puede causar parálisis a largo plazo o incluso permanente.

Es necesario un intervalo de tiempo mínimo de 4 horas entre la última dosis de heparina y la inserción de la aguja epidural/espinal o la retirada del catéter. Si la heparina se administra en dosis terapéuticas, es necesaria la normalización del TTPa. La administración de heparina puede reiniciarse 1 hora después del procedimiento.

Durante el tratamiento con heparina deben evitarse las inyecciones intramusculares debido al riesgo de sufrir un hematoma.

En caso de que ocurran complicaciones tromboembólicas durante la terapia con heparina, debe considerarse la posibilidad de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina y deben hacerse recuentos de plaquetas.

Los pacientes en tratamiento con heparina no deben ser expuestos al riesgo de sufrir heridas.

Después de la administración prolongada y especialmente en pacientes predispuestos, puede desarrollarse osteoporosis (es decir, en personas de avanzada edad: especialmente mujeres posmenopáusicas, mujeres embarazadas y en período de lactancia y niños).

La heparina puede producir el aumento y la prolongación de la menorragia. En caso de un sangrado uterino inusualmente intenso o acíclico, debe excluirse cualquier enfermedad orgánica que requiera tratamiento específico mediante un examen ginecológico adicional.

La administración terapéutica de heparina debe controlarse mediante el uso de un ensayo de TTPa calibrado de forma local con un rango terapéutico recomendado del TTPa de 1,5 a 2,5.

El TTPa debe controlarse, al menos, una vez al día con la medida repetida unas 4 horas tras cada ajuste de la dosis.

Antes de administrar heparina, deben determinarse el tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de trombina. Esos valores deben estar dentro del intervalo normal.

Para poder detectar lo antes posible la aparición de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina, deben efectuarse recuentos de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y en los días 5, 7 y 9. En pacientes con exposición reciente a la heparina, el recuento de plaquetas debe determinarse de forma adicional entre 12 y 24 horas tras el inicio del tratamiento.

La heparina puede afectar el tiempo de protrombina, lo cual debe tenerse en cuenta al determinar la dosis de derivados de la cumarina.

La heparina debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a la heparina de bajo peso molecular.

#### Grupos especiales de pacientes

##### Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Si la heparina se administra a pacientes con insuficiencia hepática o renal, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”).

##### Embarazo

Si está disponible, se recomienda la heparina sin conservantes cuando se necesita tratamiento con heparina durante el embarazo. No existen desenlaces adversos conocidos asociados con la exposición fetal al conservante alcohol bencílico por parte de las madres tras la administración del fármaco. No obstante, puesto que el alcohol bencílico puede cruzar la barrera placentaria, es preferible que durante el embarazo no se administre heparina con alcohol bencílico.

La administración de dosis terapéuticas de heparina debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la inducción del parto o de la cesárea.

#### Población pediátrica

El alcohol bencílico puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en lactantes y niños de hasta 3 años de edad.

Si la heparina se administra a lactantes o niños, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”).

#### Resistencia a la heparina

Algunos pacientes necesitan dosis de heparina inusualmente altas para alcanzar el nivel terapéutico del TTPa (resistencia a la heparina). En algunos casos, esto puede atribuirse a una capacidad de respuesta variable del ensayo del TTPa. Por tanto, la administración de mayores dosis de heparina en pacientes con resistencia a la misma solamente puede excluirse sobre la base de medidas adicionales de las concentraciones de anti-Xa (rango objetivo de entre 0,35 y 0,7 U/ml).

#### Advertencias y precauciones especiales respecto a los excipientes

Este medicamento contiene 12,5 mg de alcohol bencílico por ml.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente «sin sodio»

**Reacciones adversas:** Los efectos adversos más frecuentes son los acontecimientos de sangrado de cualquier órgano o tejido

Además de esto, pueden producirse reacciones locales en el lugar de administración.

La trombocitopenia de tipo II inducida por la heparina ocurre de forma rara (<1/1.000) pero esta reacción adversa puede volverse grave. Se supone que es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos específicos. Véanse los detalles a continuación.

Otras reacciones adversas pueden incluir reacciones alérgicas locales o sistémicas.

#### Lista de efectos adversos

Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia como sigue:

**Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**

**Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )**

**Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )**

### Muy raros (<1/10.000)

**Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles**

**Todas las reacciones derivadas de la experiencia poscomercialización (informes espontáneos y literatura) solamente se basan en una población de pacientes que en su mayoría se desconoce. Por tanto, las incidencias exactas no pueden proporcionarse y se expresan como «Frecuencia no conocida».**

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

#### Frecuentes

#### Trombocitopenia de tipo I inducida por heparina

**Al inicio de la terapia con heparina, trombocitopenia tipo I leve inducida por heparina (recuento de plaquetas de 100.000 a 150.000 por microlitro), sin trombosis. La trombocitopenia suele producirse en los primeros 5 días de tratamiento y se debe probablemente a un efecto directo sobre las plaquetas.**

**Frecuencia no conocida:**

**Eosinofilia.**

**Trastornos del sistema nervioso**

**Frecuencia no conocida:**

**Parálisis permanente o temporal debida a hematomas subaracnoideos o epidurales tras la anestesia neuroaxial.**

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

**Poco frecuentes**

**Alopecia transitoria tras la administración a largo plazo, necrosis cutánea.**

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

**Frecuencia no conocida:**

**Osteoporosis (tras la administración a largo plazo de heparina)**

**Trastornos endocrinos**

**Raros**

**Hipoaldosteronismo, que tiene como resultado hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial en pacientes con deterioro de la función renal y diabetes mellitus.**

### Trastornos vasculares

**Muy frecuentes**

**Hemorragia**

**Dependiendo de la dosis, mayor incidencia de sangrado de cualquier órgano o tejido.**

**Trastornos generales y afecciones del sitio de administración**

**Frecuentes**

Reacciones tisulares locales en el sitio de la inyección, como induración, enrojecimiento, cambios de color y hematomas pequeños.

Trastornos del sistema inmunitario Poco frecuentes:

Reacciones alérgicas de todo tipo y gravedad, con diferentes manifestaciones.

Raros:

- Reacciones tóxicas o alérgicas al alcohol bencílico.
- Trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II inducida por heparina, véanse los detalles más adelante).

Muy raros:

- Shock anafiláctico, en especial, en pacientes sensibilizados que habían recibido heparina anteriormente.
- Aparición de trombocitopenia tipo II, con una demora de varias semanas después de finalizada la administración de heparina.

Frecuencia no conocida:

- Reacción de hipersensibilidad de tipo IV (p. ej., pápulas eritematosas y placas localizadas en el sitio de inyección) que puede producirse con una latencia de hasta varios meses

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:

Aumento de las enzimas hepáticas (aumentos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT), gamma glutamiltranspeptidasa, lactato deshidrogenasa y lipasa, dando lugar posiblemente a aumentos en los ácidos grasos libres). Sin embargo, estas reacciones son reversibles.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Muy raros:

Priapismo.

Información sobre efectos adversos particulares

Trombocitopenia tipo II inducida por heparina

La trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II, HIT II), se caracteriza por recuentos de plaquetas marcadamente inferiores a 100.000 por microlitro o una rápida disminución a menos del 50 % del valor inicial, acompañada por trombosis o embolias arteriales o venosas, coagulopatía por consumo, necrosis cutánea en el sitio de la inyección. El efecto anticoagulante de la heparina puede estar reducido.

En pacientes sin hipersensibilidad preexistente a la heparina, la disminución de los recuentos de plaquetas comienza en los casos típicos entre 5 y 14 días después de iniciar la terapia con heparina. En pacientes con anticuerpos existentes contra la heparina, dicha disminución ya puede manifestarse después de unas horas. Cuanto mayor es el grado de traumatismo y de liberación de PF4, más probable era que los pacientes desarrollaren anticuerpos HIT y HIT clínica. Si aparece una

trombocitopenia tipo II, la administración de heparina debe interrumpirse de inmediato. El tratamiento de emergencia depende del tipo y gravedad de los síntomas. Está absolutamente contraindicada la nueva exposición del paciente a la heparina por vía parenteral.

**Pacientes que se someten a circulación extracorporal.**

Esencialmente, pueden producirse las mismas reacciones farmacológicas adversas que se producen en otros pacientes. Los pacientes sometidos a hemodiálisis pueden encontrarse en un riesgo mayor de desarrollar reacciones anafilácticas o anafilactoides.

**Nota:**

Los pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si notan cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto.

**Interacciones: Aumento del efecto de la heparina**

Los siguientes productos pueden causar un aumento clínicamente significativo del efecto de la heparina, posiblemente asociado con un aumento de la tendencia hemorrágica:

- inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina, el clopidogrel, el dipyridamol en dosis altas, bloqueadores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa,
- fibrinolíticos,
- otros anticoagulantes (p. ej., los derivados de la cumarina fondaparinux, dabigatrán, otras heparinas o sustancias similares a la heparina),
- algunos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ketorolaco, diclofenaco por vía intravenosa),
- penicilina en dosis altas,
- medicamentos citostáticos, excepto la doxorrubicina
- dextranos

**Disminución del efecto de la heparina**

El efecto de la heparina puede ser disminuido por

- doxorrubicina
- nitratos: Se ha notificado una actividad reducida de la heparina con la infusión de trinitrato de glicerilo por vía intravenosa

**Influencia de la heparina sobre el efecto de otros principios activos:**

- Medicamentos que producen un aumento de la concentración de potasio sérico (p. ej., aliskireno e inhibidores de la ECA) deben administrarse junto con la heparina solamente bajo cuidadosa vigilancia:

- Abuso de nicotina:

La nicotina puede incrementar la eliminación de la heparina, por lo que contrarresta parcialmente el efecto anticoagulante de la misma

**Vía de administración:** Intravenosa, subcutánea

**Dosificación y grupo etario:** Determine la dosis de heparina de forma individual para cada paciente.

La posología depende de los valores reales de los parámetros de la coagulación sanguínea, del tipo y del desarrollo de la enfermedad, de la respuesta del paciente a la terapia, del tipo y de la gravedad de las reacciones adversas, así como de la edad y del peso corporal (PC) del paciente. Deben tenerse en cuenta la sensibilidad variable a la heparina así como un patrón de tolerancia alterado a la heparina en el curso de la terapia.

**Posologías recomendadas**

Terapia de la tromboembolia aguda venosa y arterial (inclusive el tratamiento precoz del infarto de miocardio y la angina de pecho inestable)

La dosis terapéutica se debe ajustar de acuerdo con la vigilancia regular de los valores del TTPa.

Bolo	Mantenimiento
80 U.I./kg de PC por vía intravenosa	18 U.I./kg de PC por hora de infusión intravenosa
5.000 U.I. por vía Intravenosa*	No menos de 30.000 U.I. al día*
5.000 U.I. por vía intravenosa*	250 U.I./kg de PC dos veces al día por vía subcutánea
333 U.I./kg de PC por vía subcutánea	250 U.I./kg de PC dos veces al día por vía subcutanea.

\* Recomendaciones posológicas no basadas en el peso indicadas para un paciente con un peso promedio de 70 kg

**Terapia de la angina de pecho inestable o en el infarto de miocardio sin elevación de la onda ST:**

Bolo	Mantenimiento
60 - 70 U.I./kg de PC (dosis máxima de 5.000 U.I.) por vía intravenosa.	12 - 15 U.I./kg de PC por hora (máximo de 1.000 U.I. por hora) de infusión intravenosa.

**Terapia del infarto de miocardio con elevación de la onda ST con agentes fibrinolíticos:**

Bolo	Mantenimiento
60 U.I./kg de PC (dosis máxima de 4.000 U.I.) por vía intravenosa	12 U.I./kg de PC por hora (máximo de 1.000 U.I. por hora) de infusión intravenosa

### Población pediátrica

Administración por vía intravenosa:

Para neonatos véase la sección 4.3

#### Lactantes y bebés de 1 mes a 1 año de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 U.I./kg de PC	25 U.I./kg de PC por hora; ajustada de acuerdo con el TTPa

#### Bebés, niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 U.I./kg de PC	25 U.I./kg de PC por hora; ajustada de acuerdo con el TTPa

Administración por inyección subcutánea:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad: 250 U.I./kg de PC dos veces al día, ajustada de acuerdo con el TTPa.

### Profilaxis de la tromboembolia

Adultos:

5.000 U.I. por vía subcutánea cada 8 o 12 horas normalmente durante al menos 5 días o hasta el alta si esta ocurre primero.

En pacientes que van a someterse una operación la primera dosis se administra 2 horas antes de comenzar la misma y la profilaxis de la tromboembolia debe continuar durante 2 a 3 semanas tras la cirugía.

Población pediátrica:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:

100 U.I./kg de PC (máximo de 5.000 U.I.) dos veces al día mediante inyección subcutánea, ajustada de acuerdo con el TTPa.

Prevención de la coagulación sanguínea durante el uso de circulación extracorporeal (p. ej., máquina corazón-pulmón, hemodiálisis)

Máquina corazón-pulmón:

300 a 400 U.I./kg de PC más dosis adicionales para alcanzar y mantener el tiempo de coagulación activado >480 segundos

Hemodiálisis:

50 U.I./kg de PC en la línea arterial, mantenimiento: 500 a 1.500 U.I. por hora.

### Grupos especiales de pacientes

- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal**

Puede ser necesaria la reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

- **Pacientes de avanzada edad**

Los requisitos de dosis de heparina podrían disminuir en las personas de avanzada edad dependiendo de su condición individual (p. ej., función renal).

- **Fumadores**

Dependiendo de la cantidad de nicotina presente en el cuerpo, podría ser necesario aumentar las dosis.

- **Pacientes obesos**

Los ensayos clínicos sugieren que con el fin de proporcionar suficiente anticoagulante en los pacientes con obesidad mórbida puede ser necesario un aumento en las dosis de heparina. Sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones específicas acerca de la dosis.

- **Embarazo**

**Profilaxis de la tromboembolia:**

Inyecciones subcutáneas dos veces al día con o sin bolo inicial por vía intravenosa. La dosis debe ajustarse de acuerdo con el TTPa determinado 6 horas después de cada inyección.

El tratamiento continuará durante al menos 6 semanas tras el parto (para una duración total mínima de la terapia de tres meses)

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

**Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 11/2013.

Sin embargo, la Sala considera que aunque se cuenta con información que soporta la calidad, seguridad y eficacia del producto es necesario allegar los resultados de pruebas de inmunogenicidad a esta Sala. En consecuencia, se concederá un plazo de un (1) año contado a partir de la fecha de expedición del acto administrativo que aprueba la evaluación farmacológica para la presentación de la información al respecto, para lo cual puede ser útil la prueba *in vitro* de interacción de la heparina con el factor PF4, en tanto se adelanta el trámite de renovación.

### 3.1.3.11 VACUNA CONTRA EL SARAMPION Y RUBEOLA VIVA, ATENUADA (LIOFILIZADA)

Expediente : 20114967  
 Radicado : 2016130192 / 2017032864  
 Fecha : 10/03/2017  
 Interesado : Silcov S.A.S.  
 Fabricante : Serum Institute of India LTD.

Composición: Cada 0.5mL contiene contiene:

- 1000mg de Virus sarampión
- 1000mg de Virus rubeola

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Para la inmunización activa contra el sarampión y rubéola en bebés, niños, adolescentes y adultos jóvenes a riesgo. La inmunización de mujeres adolescentes y adultas no embarazadas está indicada si se observan ciertas precauciones. La vacuna puede ser administrada segura y eficazmente simultáneamente con las vacunas contra DTP, DT, TT, Td, BCG, Polio (OPV e IPV), Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B, la vacuna contra la fiebre amarilla y suplementos de la Vitamina A.

Contraindicaciones: Puede ser que los individuos que estén recibiendo corticoesteroides, otras drogas inmunosupresoras o que están recibiendo la radioterapia como tratamiento, no desarrollen una respuesta inmune óptima. La vacuna no debe ser administrada en condiciones febriles, el embarazo, enfermedades infecciosas agudas, leucemia, anemia severa y otras enfermedades severas del sistema sanguíneo, deterioro severo de la función renal, enfermedades cardíacas descompensadas, después de la administración de gammaglobulinas o transfusiones de sangre o a individuos potencialmente alérgicos a los componentes de la vacuna. La vacuna puede contener vestigios de neomicina. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina y la historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides a los huevos (hipersensibilidad a huevos), son contraindicaciones absolutas. Hay informes muy raros de reacciones de hipersensibilidad con la vacunas SRP en personas que son alérgicas a la leche de vaca. Estas personas no deben recibir la vacuna. La fiebre baja, infecciones respiratorias o diarrea leve y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones. Es de especial importancia inmunizar a los niños sufriendo de la desnutrición. La vacuna SR no debe ser administrada en mujeres embarazadas debido al riesgo teratogénico, teórico pero nunca demostrada. La administración involuntaria de la Vacuna SR durante el embarazo no es una indicación para el aborto. Ya que la vacuna SR es recomendada en adultos, si se está planeando el embarazo, se debe observar un intervalo de un mes después de la Vacunación SR. No ha sido comunicado ningún caso del SCR en cualesquiera mujeres

embarazadas que recibieron involuntariamente una vacuna conteniendo la rubéola temprano en el embarazo.

Advertencias y precauciones:

1. Por favor asegurarse de que la administración de la vacuna es únicamente por la vía subcutánea. En casos muy raros puede ocurrir el shock anafiláctico en individuos susceptibles y para tales casos de urgencia debe estar siempre disponible una inyección de adrenalina 1:1000 para ser inyectada intramuscularmente. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5 mg (0,1-0,5 ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente.

2. La dosis única no debe exceder 1 mg (1 ml). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01 mg/Kg. (0,01 ml/Kg. de 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5 mg (0,5 ml). Esto ayudará en el tratamiento del shock/reacción anafiláctico de manera eficaz.

3. El elemento más importante en el tratamiento de la anafilaxia severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe ser usada en la primera sospecha de la anafilaxia. Como en el caso del uso de todas las vacunas los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos para la posible ocurrencia de reacciones alérgicas rápidas. También deben ser disponibles el Hidrocortisona y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno.

Reacciones adversas: El tipo y la tasa de reacciones adversas severas no son muy diferentes de las reacciones a las vacunas contra el sarampión y rubéola descritas por separado. La vacuna contra el sarampión puede provocar dentro de 24 horas de la vacunación, dolor leve y sensibilidad en el sitio de la inyección. En la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica. Puede ocurrir la fiebre leve en 5-15% de los vacunados 7 a 12 días después de la vacunación y persiste durante 1-2 días. La erupción ocurre en aproximadamente 2 % de vacunados, normalmente empezando 7-10 días y permanece 2 días. Los efectos secundarios leves ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y tienden a manifestarse sólo en personas no protegidas por la primera dosis. Se ha comunicado casos de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión con frecuencia de aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas aunque no se haya comprobado una relación causal. El componente de Rubéola puede comúnmente provocar síntomas en las articulaciones manifestadas en artralgia (25%) y artritis (10%) en mujeres adolescentes y adultas que normalmente persisten entre unos días a 2 semanas. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raras en niños y hombres que reciben la vacuna MMR (0%-3%). Los síntomas típicamente empiezan a manifestarse 1-3 semanas después de la vacunación y tardan de 1 día a 2 semanas. Estas reacciones transitorias parecen ocurrir sólo en personas no-inmunes para quienes la vacuna es muy importante. La fiebre baja,

rash, linfadenopatía, mialgia y la parestesia son los síntomas comunes. La trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30000 dosis administradas. Las reacciones anafilácticas son raras también. En individuos susceptibles la vacuna puede muy raramente causar reacciones alérgicas como la urticaria, prurito y erupciones cutáneas alérgicas dentro de 24 horas después de la vacunación. La experiencia clínica ha registrado casos excepcionales de reacciones aisladas del SCN. Estas reacciones más serias sin embargo no han sido vinculadas directamente con la vacunación

**Interacciones:** Debido al riesgo de la desactivación, la vacuna contra la rubéola no debe ser administrada dentro de las 6 semanas, y si fuera posible, los 3 meses, de la inyección de inmunoglobulinas o de un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulinas (sangre, plasma). Por esta misma razón no se debe administrar las inmunoglobulinas por dos semanas después de la vacunación. Los individuos tuberculina-positivos pueden volverse en tuberculina-negativos temporalmente después de la vacunación.

**Vía de administración:** Inyección profunda subcutánea

**Dosificación y grupo etario:** La vacuna debe ser reconstituida únicamente con entero el diluyente provisto (agua estéril para inyecciones) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca se disuelve fácilmente. La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5 ml debe ser administrada por la inyección profunda subcutánea en el aspecto antero lateral del muslo superior en niños y en el brazo superior en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8°C por no más de 6 horas. Cualquier frasco que quede abierto al final de la sesión (dentro de seis horas de la reconstitución) debe ser descartado. El sensor de control del frasco de este tipo de vacuna (ver figura) se encuentra adherido a la tapa y debe desecharse al reconstituir la vacuna. El diluyente provisto ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna. Se debe usar únicamente este diluyente para reconstituir la vacuna. No utilizar otros diluyentes de otros tipos de vacunas o diluyentes para la vacuna MR, fabricados por otros fabricantes.

El Agua para inyecciones NO debe ser usada para este propósito. El uso de un diluyente incorrecto puede resultar en daños a la vacuna y/o reacciones severas en las personas recibiendo la vacuna. El diluyente no debe ser congelado pero se lo debe mantener frío. Prestar especial atención a las contraindicaciones listadas. El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquiera materia particulada y /o variación de aspectos físicos antes de la administración. En caso de que se observa uno u otro, desechar el diluyente o la vacuna reconstituida.

**Condición de venta:** Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000940, emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.13, con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.13., por cuanto en la respuesta al auto hacen referencia a un estudio en el cual 29 de 30 niñas tenían niveles de IgG para sarampión y 27 de 30 para rubeola y no es posible sacar conclusiones sobre seroconversión. Adicionalmente, en otro estudio con 480 pacientes los niveles de seroprotección para sarampión posteriores a la vacuna fueron de 74.3 y 75.3% los cuales están por debajo de lo recomendado por la OMS (superiores al 90%), razón por la cual se recomienda negar el producto de la referencia.

Así mismo, la Sala hace énfasis en la importancia de presentar información con traducciones adecuadas que permitan la adecuada evaluación de la información.

### 3.1.3.12 GARDASIL® VACUNA

Expediente : 19972109  
 Radicado : 2016099548 / 2017029219  
 Fecha : 03/03/2017  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S  
 Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente: Proteína L1 VPH Tipo 6: 20 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 11: 40 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 16: 40 mcg y Proteína L1 VPH Tipo 18: 20 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Gardasil® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infección causada por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) que son el objetivo de la vacuna.

Gardasil® está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:  
 Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18.  
 Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11.

Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical in situ (AIS)

Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1

Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3

Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3

NIV grado 1 y NIVa grado 1

Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.

Gardasil® está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:

Cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18

Verrugas genitales (Condyloma acuminata) causados por VPH de los tipos 6 y 11

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18:

Neoplasia intraepitelial anal (NIA) Grados 1, 2 y 3

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® no deben recibir más dosis de Gardasil®.

**Advertencias y precauciones: General**

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Reacciones adversas: En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), los individuos recibieron Gardasil® o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Gardasil® demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con placebo (que contiene aluminio o no). Algunos individuos (0.2%) descontinuaron debido a eventos adversos. En todos los estudios clínicos excepto uno, la seguridad se evaluó usando vigilancia asistida por la cartilla de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10088 individuos (6996 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y 3092 niños y hombres entre 9 y 26 años en el enrolamiento) que recibieron Gardasil® y 7995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna entre los receptores de Gardasil® a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia mayor a aquella observada entre los receptores de placebo, se listan de acuerdo a la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

La clasificación por frecuencia es como sigue:

Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco Común ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muy Raro ( $< 1/10.000$ )

Experiencias Adversas Clínicas Relacionadas en niñas y mujeres de 9-45 años

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Desórdenes Gastrointestinales

Común: náusea

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Común: dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy Común: pirexia,

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparado con el grupo de placebo que contiene

adyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: eritema, dolor, e hinchazón. Comunes: prurito y hematoma.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

Así mismo, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso serio.

Eventos adversos relacionados con la Vacuna en niños y hombres de 9 – 26 años

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Cefalea

Trastornos generales y del sitio de administración

Comunes: Pirexia

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con los grupos administrados con coadyuvante con aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo placebo con solución salina. Muy Comunes: Eritema, dolor e Hinchazón.

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con el grupo administrado con coadyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato. Comunes: Hematoma.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas

Interacciones: Uso con Otras Vacunas:

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® se puede administrar de manera concomitante (en un lugar diferente de aplicación de la inyección) con HBVAX II (vacuna de Hepatitis B recombinante), Menactra [Vacuna conjugada Meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) y Toxoide de Difteria], Adacel [Vacuna adsorbida de Toxoide de Tétanos, Toxoide reducido de Difteria y Pertussis acelular], Repevax (Difteria, Tetanos, Pertussis (componente acelular)) y vacuna de Poliomieltis inactivada (Vacuna que contiene antígenos inactivados reducidos adsorbidos).

Uso con Medicamentos Comunes

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 11.9%, 9.5%, 6.9%, y 4.3% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años) 30.6%, 20.2%, 11.6%, y 7.5% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. Al contrario en un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna no sufrieron impacto por el uso de estos medicamentos.

### Uso con Anticonceptivos Hormonales

En estudios clínicos, 50.2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron Gardasil® usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales al parecer no afectó las respuestas inmunitarias a Gardasil®.

### Uso con Esteroides

En estudios clínicos de niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56), y 1.0% (n = 89) de los individuos usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), 1.4% (n = 27) usaron corticosteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 1.0% (n=21) utilizaron corticosteroides de uso sistémico. Los corticosteroides fueron administrados cerca del tiempo de la administración de una dosis de GARDASIL®. Estos medicamentos al parecer no afectaron las respuestas inmunitarias a Gardasil®. Muy pocos individuos en los estudios clínicos estaban tomando esteroides, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

### Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos

No existe información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con Gardasil®. Los individuos que reciben terapia con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario: Gardasil® se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5-mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, Gardasil® puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

El uso de Gardasil® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de GARDASIL® completen el curso de la vacunación con Gardasil®

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. 2017001477 emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente: Proteína L1 VPH Tipo 6: 20 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 11: 40 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 16: 40 mcg y Proteína L1 VPH Tipo 18: 20 mcg

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable

**Indicaciones:** Gardasil® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infección causada por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) que son el objetivo de la vacuna.

**Gardasil® está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:**  
**Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18.**  
**Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11.**

**Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:**

**Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical in situ (AIS)**

**Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1**

**Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3**

**Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3**

**NIV grado 1 y NIVa grado 1**

**Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.**

**Gardasil®** está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:

**Cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18**

**Verrugas genitales (Condyloma acuminata) causados por VPH de los tipos 6 y 11**

**Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18:**

**Neoplasia intraepitelial anal (NIA) Grados 1, 2 y 3**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® no deben recibir más dosis de Gardasil®.

**Advertencias y precauciones: General**

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

**Reacciones adversas:** En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), los individuos recibieron Gardasil® o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Gardasil® demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con placebo (que contiene aluminio o no). Algunos individuos (0.2%) descontinuaron debido a eventos adversos. En todos los estudios clínicos excepto uno, la seguridad se evaluó usando vigilancia asistida por la cartilla de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10088 individuos (6996 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y 3092 niños y hombres entre 9 y 26 años en el enrolamiento) que recibieron Gardasil® y 7995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna entre los receptores de Gardasil® a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia mayor a aquella observada entre los receptores de placebo, se listan de acuerdo a la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

La clasificación por frecuencia es como sigue:

Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco Común ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muy Raro ( $< 1/10.000$ )

**Experiencias Adversas Clínicas Relacionadas en niñas y mujeres de 9-45 años**

**Desórdenes del sistema nervioso**

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

**Desórdenes Gastrointestinales**

Común: náusea

**Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo**

Común: dolor en extremidad

**Trastornos generales y condiciones del lugar de administración**

Muy Común: fiebre,

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparado con el grupo de placebo que contiene adyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: eritema, dolor, e hinchazón. Comunes: prurito y hematoma.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

Así mismo, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso serio.

**Eventos adversos relacionados con la Vacuna en niños y hombres de 9 – 26 años**  
**Trastornos del sistema nervioso**

**Comunes: Cefalea**

**Trastornos generales y del sitio de administración**

**Comunes: Pirexia**

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con los grupos administrados con coadyuvante con aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo placebo con solución salina. **Muy Comunes: Eritema, dolor e Hinchazón.**

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con el grupo administrado con coadyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato. **Comunes: Hematoma.**

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas

### Síndrome de dolor regional complejo.

**Interacciones: Uso con Otras Vacunas:**

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® se puede administrar de manera concomitante (en un lugar diferente de aplicación de la inyección) con HBVAX II (vacuna de Hepatitis B recombinante), Menactra [Vacuna conjugada Meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) y Toxoide de Difteria], Adacel [Vacuna adsorbida de Toxoide de Tétanos, Toxoide reducido de Difteria y Pertussis acelular], Repevax (Difteria, Tetanos, Pertussis (componente acelular)) y vacuna de Poliomieltis inactivada (Vacuna que contiene antígenos inactivados reducidos adsorbidos).

**Uso con Medicamentos Comunes**

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 11.9%, 9.5%, 6.9%, y 4.3% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años) 30.6%, 20.2%, 11.6%, y 7.5% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. Al contrario en un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna no sufrieron impacto por el uso de estos medicamentos.

### Uso con Anticonceptivos Hormonales

En estudios clínicos, 50.2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron Gardasil® usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales al parecer no afectó las respuestas inmunitarias a Gardasil®.

### Uso con Esteroides

En estudios clínicos de niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56), y 1.0% (n = 89) de los individuos usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), 1.4% (n = 27) usaron corticosteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 1.0% (n=21) utilizaron corticosteroides de uso sistémico. Los corticosteroides fueron administrados cerca del tiempo de la administración de una dosis de Gardasil®. Estos medicamentos al parecer no afectaron las respuestas inmunitarias a Gardasil®. Muy pocos individuos en los estudios clínicos estaban tomando esteroides, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

### Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos

No existe información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con Gardasil®. Los individuos que reciben terapia con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa.

### Vía de administración: Intramuscular

**Dosificación y grupo etario:** Gardasil® se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5-mL de acuerdo con el siguiente programa:

**Primera dosis:** en la fecha elegida

**Segunda dosis:** 2 meses después de la primera dosis

**Tercera dosis:** 6 meses después de la primera dosis

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, Gardasil® puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

**El uso de Gardasil® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.**

**Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de Gardasil® completen el curso de la vacunación con Gardasil®**

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

**Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir en el sentido de incluir en reacciones adversas síndrome de dolor regional complejo.**

### **3.1.3.13 RECORMON POLVO LIOFILIZADO 50.000 UI/10 mL**

Expediente : 20033691  
 Radicado : 2016097483 / 2017022860  
 Fecha : 21/02/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A  
 Fabricante : Roche Diagnostics GMBH

Composición: Cada 10mL contiene 50000UI de Epoetina Beta

Indicaciones: Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis peritoneal.

Tratamiento de la anemia en pacientes con tumores hematológicos (mieloma múltiple, LNH de bajo grado y LLC) y con una carencia relativa de eritropoyetina y sometidos a tratamiento antitumoral.

Contraindicaciones: No administrar a pacientes con hipertensión difícil de controlar, alérgicos a alguno de sus componentes o al ácido benzoico, un metabolito del alcohol bencílico.

Precauciones y Advertencias:

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Reacciones Adversas:

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en 1725 pacientes, es de esperarse reacciones adversas en aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con Recormon.

Pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica:

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia del 1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento con Recormon, son los episodios hipertensivos consistentes en hipertensión o crisis hipertensivas con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores –como alteraciones del habla o deterioro de la marcha– e incluso crisis tonicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la fístula arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la fístula (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina al mismo tiempo que un aumento de la Hb. También se han descrito casos aislados de aumentos transitorios de potasio y fosfatos en suero.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática:

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento:

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han mostrado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

Pacientes que siguen un programa de predonación de sangre autóloga:

En pacientes que seguían un programa de predonación de sangre autóloga se ha descrito una frecuencia ligeramente superior de episodios tromboembólicos, pero no se pudo establecer una relación causal con el tratamiento con Recormon.

Puede producirse una ferropenia transitoria.

Recién nacidos prematuros

La reducción de los valores séricos de ferritina es muy frecuente (> 10%).

Experiencia tras la comercialización:

Se han descrito casos aislados de aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina asociados al tratamiento con Recormon.

Con la excepción de la aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos antieritropoyetina, la información sobre seguridad obtenida en la farmacovigilancia tras la comercialización refleja el perfil de acontecimientos adversos esperado en estas poblaciones y el perfil de reacciones adversas de la epoetina beta.

### Interacciones:

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

### Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.

Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

#### 1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

La dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg/semana por ninguna de ambas vías de administración.

## 2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se lo puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es  $\leq 11$  g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal el doble de alta.

Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe proseguirse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga:

La solución reconstituida se administra por vía intravenosa, a lo largo de unos 2 minutos, o por vía subcutánea.

Recormon se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. Cuando el hematocrito del paciente permita la donación de sangre, es decir, cuando sea  $\geq 33\%$ , se administrará Recormon al final de la donación.

En ningún momento del tratamiento debe sobrepasarse un hematocrito del 48%.

La dosis ha de determinarla el equipo quirúrgico en cada paciente, individualmente, a partir del volumen requerido de sangre predonada y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. El volumen necesario de sangre predonada dependerá de la pérdida prevista de sangre, del uso de medios para conservarla y del estado físico del paciente. Este volumen debería ser el que se prevea que será suficiente para evitar transfusiones de sangre homóloga.

La cantidad requerida de sangre predonada se expresa en unidades, equivaliendo una unidad del nomograma a 180 ml de eritrocitos.

2. La capacidad de donar sangre depende fundamentalmente del volumen sanguíneo del paciente y del hematocrito basal. Una y otra variables determinan la reserva eritrocitaria endógena, la cual puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

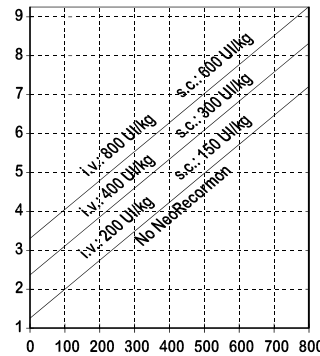
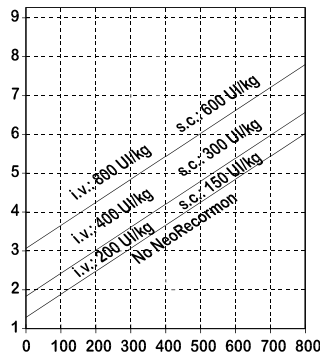
- Reserva eritrocitaria endógena = volumen sanguíneo (ml) x (hematocrito - 33) ÷ 100
- Mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)
- Hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml) (peso corporal  $\geq 45$  kg)

La indicación para un tratamiento con Recormon y, en su caso, la dosis única debe determinarse en función del volumen requerido de sangre predonada y la reserva endógena de eritrocitos, según los gráficos siguientes:

Paciente femenina    Paciente masculino  
 Volumen necesario de sangre predonada    Volumen necesario de sangre  
 Predonada

[Unidades]

[Unidades]



Reserva eritrocitaria endógena [ml]

Reserva eritrocitaria endógena [ml]

La dosis así determinada se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 1.600 UI/kg/semana por vía intravenosa o de 1200 UI/kg/semana por vía subcutánea.

Prevención de la anemia de la prematuridad:

Para esta indicación, solamente puede utilizarse la solución inyectable en jeringas precargadas.

La solución se administra por vía subcutánea en una dosis de 3 x 250 UI/kg de peso por semana. El tratamiento con Recormon debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente en los tres primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros que hayan recibido una transfusión antes de iniciar el tratamiento con Recormon no es probable que el efecto favorable sea tan alto como el observado en los recién nacidos que no han recibido ninguna transfusión. La duración del tratamiento debe ser de 6 semanas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000683 emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto versión diciembre 2012
- Información para información versión diciembre 2012

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

### 3.1.3.14 ZYTUX™

Expediente : 20118023  
 Radicado : 2017003113  
 Fecha : 13/01/2017  
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.  
 Fabricante : AryoGen Pharmed

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Linfoma no-Hodgkin (LNH)

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Zytux está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Zytux en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Zytux o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Zytux y quimioterapia.

#### Artritis reumatoide

Zytux, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Zytux ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

#### Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Zytux, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave.

**Contraindicaciones:** Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas.

#### Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas,

#### Infecciones graves, activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

**Advertencias y precauciones:** Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

#### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta al paciente con

cada perfusión. La tarjeta de alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de MabThera. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un Neurólogo.

Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (p.ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con MabThera permanentemente.

En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con MabThera pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

#### Reacciones relacionadas con la perfusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y se pueden observar con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la Lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (ver sección 4.2) se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica  
Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve El uso de MabThera no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable.

Reacciones relacionadas con la perfusión El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de MabThera se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de MabThera para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. Se han notificado durante la comercialización de MabThera RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes

fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

No existen datos sobre la seguridad de MabThera en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con MabThera su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar MabThera y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de MabThera, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de MabThera.

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide.

#### Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con MabThera han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados (ver más arriba reacciones relacionadas con la perfusión).

Infecciones Basado en el mecanismo de acción de MabThera y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta

immune, los pacientes tratados con MabThera pueden tener un mayor riesgo de infección. Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ni a aquellos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera

Reacciones adversas: Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica  
Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las RRP y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de MabThera.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30-55 % de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de CLL del 30-50 % de los pacientes

Las reacciones adversas graves al fármaco, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron: • RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), • Infecciones, • Acontecimientos cardiovasculares,

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones MabThera indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera se han

notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/l$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la

clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

En ensayos de MabThera en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal en un periodo de 4 meses

Reacciones adversas cardiovasculares Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC vs 4 % FC)

Sistema respiratorio Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos Neurológicos Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de

tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

**Trastornos Gastrointestinales** En pacientes tratados con MabThera para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró MabThera en combinación con quimioterapia.

**Niveles de IgG** En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con MabThera en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de MabThera. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de MabThera. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

**Subpoblaciones de pacientes-MabThera en monoterapia** Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años): La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron

similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky Existe una mayor incidencia en las RAFs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad de Bulky (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAFs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento El porcentaje de pacientes que notificaron RAFs, en el retratamiento con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAFs de cualquier grado y RAFs de grado 3/4 para el tratamiento inicial  
Subpoblación de pacientes – MabThera como terapia de combinación  
Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

Experiencia en artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia postcomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de MabThera se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $> 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de MabThera consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se

ha notificado, durante la comercialización de MabThera, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección 4.4) y reacciones tipo enfermedad del

**Interacciones:** En pacientes con LLC la administración concomitante de MabThera y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del MabThera.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

**Vía de administración:** Perfusión intravenosa

**Dosificación y grupo etario:** MabThera se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada administración de MabThera.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica antes de la primera perfusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de MabThera). Estose debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis

de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con MabThera.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al Radicado No. 2016152796 ya que se detectado un error en la información presentada inicialmente, por tal motivo se allega nuevamente la documentación corregida, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

**-Allegar información del estudio clínico finalizado dado que lo allegado no es suficiente para soportar la indicación solicitada dada su baja casuística. Así mismo, la Sala solicita explicación sobre como se llegó a un reporte de seguimiento de 195 pacientes (folio 605) cuando el estudio clínico fase III no ha captado más de 15 pacientes por brazo (folio 415).**

**-Allegar información completa de caracterización molecular y de producción.**

**-Allegar información preclínica dado que para este anticuerpo existen modelos celulares y animales ampliamente aceptados.**

**-Allegar plan de gestión del riesgo, según lo establecido en la guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento nuevo y producto nuevo -SEMPB**

### 3.1.3.15 ADYNOVATE 250, 500, 1000, 2000 IU/Vial

Expediente : 20107763  
 Radicado : 2017034105  
 Fecha : 14/03/2017  
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 250UI de factor VIII humano recombinante pegilado  
 Cada vial contiene 500UI de factor VIII humano recombinante pegilado  
 Cada vial contiene 1000UI de factor VIII humano recombinante pegilado

Cada vial contiene 2000UI de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Indicaciones: Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado
- Manejo Perioperatorio.

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand

Contraindicaciones: Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80)

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1\%$  de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea

Interacciones: No reporta

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Dosis

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) =  $[\text{Dosis total (UI)}/\text{peso corporal (kg)}] \times 2$  (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) =  $\text{Peso corporal (kg)} \times \text{Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o \% del normal)} \times 0,5$  (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

#### Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

\* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

#### Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Indicado en niños y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 2 de 12 de 2016
- Información para prescribir versión 2 de 12 de 2016

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

#### Composición:

Cada vial contiene 250 UI de factor VIII humano recombinante pegilado  
 Cada vial contiene 500 UI de factor VIII humano recombinante pegilado  
 Cada vial contiene 1000 UI de factor VIII humano recombinante pegilado  
 Cada vial contiene 2000 UI de factor VIII humano recombinante pegilado

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para Solución Inyectable

**Indicaciones:** Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado
- Manejo Perioperatorio.

**Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand**

**Contraindicaciones:** Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80)

#### Advertencias y precauciones:

##### Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones

alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

#### Anticuerpos neutralizantes

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

#### Monitoreo de pruebas de laboratorio

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1\%$  de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea

**Interacciones:** No reporta

**Vía de administración:** Intravenosa

#### Dosificación y grupo etario: Dosis

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.

- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

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

**Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)**

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

### Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

**Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado**

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se

				<b>detenga el sangrado</b>
<b>Mayor</b> Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	<b>60-100</b>	<b>30-50</b>	<b>8-24</b>	<b>Tratar hasta que se detenga el sangrado</b>

\* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Indicado en niños y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2 de 12 de 2016 y la información para prescribir versión 2 de 12 de 2016 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.

### 3.1.3.16. ENOXALOW

Expediente : 20007984  
 Radicado : 2015113723  
 Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular. Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

#### Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombofilia en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombofilia. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

### Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.
- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.
- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

### Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetorolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

## Dosificación y Grupo Etario:

### Dosificación:

#### Adultos

1. Profilaxis de la tromboembolia venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

#### Administración por vía subcutánea

##### Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

##### Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

## 2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

### Administración por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

## 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow® (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

### Poblaciones Especiales:

#### Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

#### Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

### Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

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. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 7000183-03

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

**Composición:**

**Cada Jeringa prellenada contiene:**

	<b>Enoxalow 20mg/0,2mL</b>	<b>Enoxalow 40mg/0,4mL</b>	<b>Enoxalow 60mg/0,6mL</b>	<b>Enoxalow 80mg/0,8mg</b>
<b>Enoxaparina sódica</b>	<b>20mg</b>	<b>40mg</b>	<b>60mg</b>	<b>80mg</b>

**Forma farmacéutica: Solución Inyectable**

**Indicaciones:**

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipyridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

**Insuficiencia de los riñones:** en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

**Insuficiencia del hígado:** debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

### Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios. Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intraespinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalw<sup>®</sup> así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombotoprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombotoprofilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

### Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el

origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

#### Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetoerolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidrogel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

## Dosificación:

### Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

### Administración por vía subcutánea

#### Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

#### Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe

ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulaci3n total del paciente, por un per3odo m3ximo de 14 d3as.

## 2. Prevenci3n de la coagulaci3n del circuito extracorp3reo durante la hemodi3lisis Administraci3n por v3a intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina s3dica) inyectada en la l3nea arterial del circuito, al inicio de la sesi3n de hemodi3lisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesi3n con duraci3n de 4 horas. En el caso de aparici3n de anillos de fibrina o de una sesi3n m3s larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina s3dica). En pacientes con alto riesgo hemorr3gico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

## 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posolog3a de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina s3dica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al d3a o 1 mg/kg, dos veces al d3a, administrados por v3a subcut3nea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al d3a.

La enoxaparina s3dica es prescrita generalmente por un per3odo medio de 10 d3as. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina s3dica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terap3utico del anticoagulante oral, medido a trav3s del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

### Poblaciones Especiales:

#### Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posol3gico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la funci3n renal.

#### Ni3os:

A3n no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina s3dica en ni3os.

#### Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posol3gico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposici3n a la enoxaparina s3dica est3 significativamente aumentada en esta poblaci3n.

Para uso terap3utico, se recomiendan los siguientes ajustes posol3gicos:

Dosis Est3andar	Insuficiencia Renal Grave
-----------------	---------------------------

1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

**Insuficiencia hepática:**

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

**Vía de Administración: IV/SC**

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

**Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10**

Sin embargo, la Sala considera que aunque se cuenta con información que soporta la calidad, seguridad y eficacia del producto es necesario allegar los resultados de pruebas de inmunogenicidad a esta Sala. En consecuencia, teniendo en cuenta el concepto emitido en Acta No. 21 de 2015, numeral 3.11.3., y el alcance al radicado inicial mediante número 2017035902 donde el usuario manifiesta propuesta final (definitiva) de estudio de inmunogenicidad para allegarlo en Diciembre de 2017 se concederá dicho plazo, en tanto se adelanta el trámite de renovación.

### 3.1.3.17. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025  
 Radicado : 2015123605  
 Fecha : 01/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

- Hemorragias: Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- Hemorragias en ancianos: Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- Peso corporal: En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento

en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.
- **Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea:** Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- **Embarazo y lactancia:** Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- **Otros:** El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

### Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.
- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.
- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

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. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

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

**Composición:**

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

**Forma farmacéutica: Solucion inyectable**

**Indicaciones:** Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

**Precauciones y Advertencias:**

**No administré el fármaco por vía intramuscular.**

**El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.**

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser

investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.

- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombotprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas:** La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación

activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento

en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- **Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea:** Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

- **Embarazo y lactancia:** Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.

- **Otros:** El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

#### Reacciones adversas:

- **Hemorragia:** Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- **Trombocitopenia:** Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- **Reacciones locales:** Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- **Otras:** Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- **Reacciones que requieren atención médica:** Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- **Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica:** En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

**Inicial:** En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- **Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la

enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- **Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:** La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- **Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q:** 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.
- **Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:**  
La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.
- **Insuficiencia renal:** Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.
- **Niños:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

**Vía de Administración:** Solucion inyectable

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

**Norma Farmacológica:** 17.3.1.0.N10

Sin embargo, la Sala considera que aunque se cuenta con información que soporta la calidad, seguridad y eficacia del producto es necesario allegar los resultados de pruebas de inmunogenicidad a esta Sala. En consecuencia, teniendo en cuenta el concepto emitido en Acta No. 21 de 2015, numeral 3.11.3., y el alcance al radicado inicial mediante número 2017021115 donde el usuario manifiesta allegar los resultados de estudio de inmunogenicidad en Enero de 2018 se concederá dicho plazo, en tanto se adelanta el trámite de renovación.

### 3.1.3.18. CLENOX<sup>®</sup>

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050  
 Radicado : 2015029532 / 2015146620  
 Fecha : 11/03/2015  
 Interesado : Procaps S.A

#### Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desordenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.
- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta

relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.

- Allegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.
- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

### 3.1.3.19. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20103488  
 Radicado: 2015167018  
 Fecha: 04/08/2016  
 Interesado: Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante: Sinergium Biotech S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab  
Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- \* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- \* En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- \* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- \* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR):

\* En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

\* Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas
- \* Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

#### Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.
- \* Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- \* Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la

cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento.

Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25.000/\text{mm}^3$ ) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede

seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

#### Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrolisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anticore positivo (anti HBc+).

La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anticore positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc.

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

#### Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

#### Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo.

En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma complete semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque

Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

#### Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

#### Inmunizaciones:

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

#### Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia.

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

#### Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

#### Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

#### Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs):

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab.

Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión.

La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 -50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- \* Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- \* Infecciones.
- \* Eventos cardiovasculares.
- \* Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras  $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

#### Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

#### Trastornos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

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

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

#### Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

#### Trastornos neurológicos:

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

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

#### Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

#### Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardiasupraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

#### Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

#### Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

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

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

### Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC. Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

### Reacciones Adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles.

Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo

diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/L$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/L$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

#### Reacciones Cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas.

Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los

pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia.

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

**Sistema respiratorio:**

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

**Trastornos neurológicos:**

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento.

No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral.

En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

**Trastornos gastrointestinales:**

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

### Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab.

En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky.

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado  $\frac{3}{4}$  fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

#### Experiencia en Artritis Reumatoidea:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) Y muy raras  $\leq 1/10.000$ .

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones.

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

#### Infecciones:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

#### Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

#### Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

#### Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión.

El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

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

Infecciones:

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 pacientes-año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B: La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

#### Cardiovascular:

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 pacientes-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 pacientes-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

#### Anomalías de laboratorio:

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab.

No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser

considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

**Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):**

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 pacientes-año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

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

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

Inmunogenicidad:

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

Anomalías de laboratorio:

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

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

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

#### Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

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

#### Lactancia:

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

#### Población pediátrica:

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

#### Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, según el siguiente esquema:

##### a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

##### Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un

esquema con 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m<sup>2</sup> el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10<sup>9</sup>/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

### Artritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: Paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

### Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/2015

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

### 3.1.3.20. OFTINAL

Expediente : 20106504  
 Radicado : 2016029193 / 2016144052  
 Fecha : 12/10/2016  
 Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravitreas se han asociado con endoofalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que

sugiera endoftalmítis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.

- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de  $\geq 30$  letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de  $\geq 30$  mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea o si el tamaño de la hemorragia es  $\geq 50\%$  del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.
- El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

#### Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

a. Muy frecuentes ( $> 1/10$ ): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.

b. Frecuentes ( $> 1/100 < 1/10$ ): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifiestas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ( $> 1/1000 < 1/100$ ): Ceguera, endooftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.

2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica

- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

### 3.1.3.21. BLAUMUNO

Expediente : 20102584  
 Radicado : 2016160792  
 Fecha : 11/11/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
  - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
  - Inmunodeficiencia variable común
  - inmunodeficiencia combinada grave

- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
  - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
  - Síndrome de Guillain Barré.
  - Enfermedad de Kawasaki.
  - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis

B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente con información que relacione el paciente con el lote del producto.

#### Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presentan:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardíaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
  - Trastorno trombofílico adquirido congénito
  - Antecedentes de enfermedad vascular,
  - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
  - Necrosis tubular aguda
  - Nefropatía tubular proximal
  - Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente  
 Diabetes mellitus,  
 Hipovolemia,  
 Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,  
Sepsia  
Paraproteinemia

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ,l/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorearse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento, Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción

alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

#### Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

#### Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos es las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

#### Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

### Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

### Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

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

#### 3.1.3.22. AVEGRA®

Expediente : 20119562  
 Radicado : 2016170742  
 Fecha : 29/11/2016  
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.  
 Fabricante : Biocad S.A.C.

Composición:

Cada Vial por 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab

Cada Vial por 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

#### Carcinoma de colon o recto

Avegra® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

#### Cáncer de mama

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclina. Los pacientes que han recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclina como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina

#### Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

#### Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

#### Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra® , en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

#### Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

#### Precauciones y advertencias:

#### Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

#### Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

#### Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

#### Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4.

La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

#### Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las

complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

### Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamentosa significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

### Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia

que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

#### Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

#### Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

#### Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

#### Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con

quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

#### Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

#### Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

#### Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y odontología preventiva apropiada antes de iniciar el tratamiento con Avegra. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos intravenosos deben evitarse, en lo posible, los procedimientos dentales invasivos.

#### Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

#### Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia

retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

#### Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

#### Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: No informa

#### Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

#### Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de

dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

#### Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

#### Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

#### Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

#### Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

#### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea del NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

### Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

### Glioblastoma

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

### Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

### Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

#### Poblaciones especiales

**Pacientes adultos mayores:** no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

**Pacientes con insuficiencia renal:** no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

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

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Version 1\_ Basado en PiL versión 3 06.10.2016
- Información para prescribir Version 1\_ Basado en SmPC versión 3 06.10.2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar porque las reacciones adversas en el estudio clínico

presentado son más frecuentes en el producto prueba que en el producto de la referencia.

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

1. Considerar los errores de medicación dentro del plan de farmacovigilancia y por ende tomar las respectivas medidas de minimización de riesgos.

2. El bevacizumab es una molécula ya comercializada, por lo tanto es necesario contemplar medidas de farmacovigilancia y de minimización para riesgos relevantes ya establecidos como: encefalopatía hipertensiva, fascitis necrotizante, síndrome de encefalopatía posterior reversible, eventos secundarios a fenómenos tromboembólicos arteriales como accidentes cerebrovasculares, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio. No es suficiente que estos eventos estén descritos en la información para prescribir y en el inserto.

3. De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos presentados, eventos adversos como anemia e hiperglicemia presentaron una incidencia importante, por lo cual se recomienda incluirlos dentro del plan de farmacovigilancia y en el plan de gestión de riesgos.

### 3.1.3.23. JINTROLONG

Expediente : 20111141  
 Radicado : 2016082956 / 2016177402  
 Fecha : 12/12/2016  
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.  
 Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADNr) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epítesis cerradas.

- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

#### Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.
- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con Jintrolong debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con Jintrolong.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitorio sobre el Jintrolong.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con Jintrolong.
- A veces el Jintrolong puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con Jintrolong.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.

- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de Jintrolong. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

#### Reacciones adversas:

##### Reacciones adversas Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ )

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies. Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de Jintrolong, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

#### Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de Jintrolong. Generalmente, cuando Jintrolong se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m<sup>2</sup> de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., Con el fin de continuar con el porcesos de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

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

### 3.1.3.24. MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833  
 Radicado : 2016091853 / 2016174669  
 Fecha : 06/12/2016  
 Interesado : Akar Colombia S.A.S  
 Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab  
 Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:

### Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
  - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.
  - b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
  - c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
  - d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

### Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

### Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

### Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

### Precauciones y advertencias:

### Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de

hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente. Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

#### Trastornos cardíacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardíacos y/o quimioterapia cardiopulmonar se debe monitorear de cerca.

#### Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/l$  y/o recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$  como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que

incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

#### Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

#### Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumonia, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

#### Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia  $\geq 25\%$ ) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)

- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

#### Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardíacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o casos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

#### Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes

Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó *Pneumocystis jirovecii*.

#### Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anomalías hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

#### Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardiacos de grado 3/4 fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares

tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

#### Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

#### Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

#### Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

#### Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se

incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

#### Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertensión, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfrío, escalofrío.

#### Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración

	silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

#### Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

#### Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

#### Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren

una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

#### Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m<sup>2</sup> como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.
- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

##### Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m<sup>2</sup> el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

##### Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.

- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

#### Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión. Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

#### Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

#### Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes  $\geq 5000/\text{mm}^3$  antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

#### Ajustes de dosis:

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inseto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

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

### 3.1.3.25. ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20123331  
 Radicado : 2017019841  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : Laboratorios La Santé S.A.  
 Fabricante : M/s Cadila Healthcare Ltd (Zydus-Cadila)

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab para inyección subcutánea

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos: Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis psoriática y artritis temprana. Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs. Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-Mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría: artritis idiopática juvenil, artritis idiopática juvenil poliarticular, Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia. En adultos: hidradenitis supurativa (HS): Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardiaca

moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

#### Advertencias y precauciones:

**Precauciones:** Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

**Advertencias:** Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

**Reacciones adversas:** Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento.

Efectos adversos adicionales reportados fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

Interacciones: Con otros medicamentos: No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítase el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración: Subcutánea (S.C.)

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 4 años

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017019841

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

### 3.1.3.26. RESTICEL

Expediente : 20123680  
 Radicado : 2017024436  
 Fecha : 24/02/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Resticel está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia.

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular: en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular: que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP
- Artritis Reumatoidea moderada o severamente activa (en combinación con metotrexate) y adultos con respuesta a uno o más antagonistas de FNT.
- Leucemia Linfocítica Crónica: Pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva, o hayan sido refractarios a quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida).
- Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener): en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones: Resticell está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto, o a las proteínas murinas

Advertencias y precauciones: Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Resticell durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Resticell, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.

- Lactancia: No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Resticell durante la lactancia.
- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

- **Reacciones relacionadas con la infusión:** La administración en infusión de Resticell comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ( $> 25 \times 10^9 /L$ ) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión. Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

En los pacientes con cifras altas ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún  $> 25 \times 10^9/L$ .

- **Trastornos pulmonares:** Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. El curso fue variable, e incluyó casos de deterioro progresivo desde el inicio o posterior a mejorías iniciales. Si el paciente presenta reacciones pulmonares graves relacionadas con la infusión, debe estar bajo una vigilancia estrecha, hasta la resolución de los síntomas. La mayor frecuencia de este tipo de problema está en las primeras dos horas de la primera infusión. Si el trastorno pulmonar es grave, la infusión se debe suspender inmediatamente e iniciar el manejo terapéutico procedente. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o infiltración tumoral de los pulmones, tienen un riesgo mayor de presentar este tipo de síntomas, por lo cual debe recibir una vigilancia cuidadosa y su tratamiento una especial precaución. La continuación del tratamiento tras la plena resolución de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva plena de reacciones graves asociadas a la infusión.

- **Lisis tumoral aguda:** Rituximab induce lisis celular CD20+ tanto benigna como maligna. Se ha descrito lisis tumoral aguda (hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, insuficiencia renal aguda o aumento de la LDH) en pacientes que reciben la primera infusión de Rituximab. Este riesgo es mayor en pacientes con masas tumorales grandes o con números altos de células malignas circulantes ( $> 25 \times 10^9/L$ ). Siempre se debe considerar el uso de medidas profilácticas. De la misma manera, el tratamiento con Resticell debe administrarse en un entorno hospitalario con equipamiento completo de reanimación inmediata y bajo la vigilancia médica.
- **Sistema cardiovascular:** La infusión de Rituximab, se puede asociar a hipotensión. Si el paciente es un hipertenso en tratamiento, se debe considerar la posibilidad de retirar el medicamento, antes de iniciar la infusión de Resticell. En pacientes con cardiopatías, se ha descrito la presencia de arritmias, angina de pecho y fibrilación auricular durante la infusión con Rituximab, por lo cual estos pacientes ameritan un proceso de vigilancia especial durante la infusión con Resticell.
- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Resticell requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  o de plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ . Siempre que Resticell haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.
- **Infecciones:** No se recomienda el inicio de tratamiento de Resticell en pacientes con infecciones activas.
- **Hepatitis:** Se han notificado casos de reactivaciones de hepatitis B, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica, los cuales incluso han sido fatales. Se debe considerar la pertinencia de determinar la presencia del virus de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento con Resticell. A los pacientes portadores y a los que tienen el antecedente de hepatitis B, se les debe mantener en vigilancia estrecha durante y después del tratamiento con Resticell.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.
- **Reacciones cutáneas:** En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.
- **Vacunación e inmunizaciones:** No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Resticell. Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos

Reacciones adversas: Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado, o foliculares, o a la terapia de mantenimiento.

- Infecciones o infestaciones: Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- Sistema hematopoyético: Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- Sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- Metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- Psiquiátrico: Depresión y/o ansiedad.
- Sistema Nervioso: Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- Sistema ocular: Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- Sistema auditivo: Acúfenos y/o otalgias.
- Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- Sistema respiratorio: Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- Sistema gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.
- Sistema cutáneo: Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- Sistema músculo-esquelético: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.

Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC)

- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).
- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos

Interacciones: Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o altere el comportamiento farmacocinético de Fludarabina o Ciclofosfamida, así como estas tampoco alteran la cinética de Rituximab. El comportamiento cinético de Rituximab, tampoco se ve alterado por el uso de Metotrexate

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Resticell debe administrarse en infusión intravenosa (IV) por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

- La solución para infusión preparada de Resticell no debe administrarse en infusión rápida o en bolo IV.
- Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de la infusión de Resticell. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Resticell no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

#### Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares

- Tratamiento inicial: La dosis recomendada de Resticell en monoterapia para pacientes adultos es de 350 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrado en infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de Resticell en asociación con cualquier quimioterapia (R-CVP, R-MCP, R-CHOP) es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 8 días (21 días por ciclo) y durante 6 ciclos (21 días/ciclo) con R-CHVP-Interferón.

Resticell debe administrarse el día 1 de cada ciclo tras la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

- Ajuste de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan reducciones de la dosis de Resticell. Cuando se administra Resticell en combinación con quimioterapia, se deben aplicar reducciones de la dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.
- Primera inyección: La velocidad de infusión inicial recomendada para Resticell es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad de infusión puede ser escalonada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infecciones posteriores: Infusiones subsecuentes de Resticell pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimentan un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1 son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos, para un tiempo total de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión de Resticell (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000/mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.
- Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión IV semanal durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.

- Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes no tratados que hayan respondido previamente a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada dos meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

### Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Resticell debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Resticell.

- Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Resticell. Cuando Resticell se administre en asocio de CHOP o CVP, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterapéuticos.
- Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h con incrementos posteriores a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de Resticell pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimente un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1, son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos, y el 80% restante de la dosis total administrada, durante los próximos 60 minutos para un tiempo total de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión con Resticell (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000 mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.
- Leucemia Linfocítica Crónica: 375 mg/m<sup>2</sup> IV una vez al día, antes de la fludarabina y ciclofosfamida en ciclo 1. Luego 500 mg/m<sup>2</sup> IV (cada 28 días) del ciclo 2 al 6, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.
- Artritis Reumatoidea: 1.000 mg IV EN LOS DÍAS 1 y 15 (en combinación con metotrexate). Pueden ser administrados subsecuentemente cada 24 semanas, basados en la evaluación clínica previa.

- Granulomatosis con poliangiitis: 375 mg/m<sup>2</sup> IV, una vez a la semana por 4 dosis, en combinación con metilprednisolona IV por 1 a 3 días, seguido de prednisona diariamente.

#### Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Resticell en niños y/ adolescentes.
- Ancianos: Resticell no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

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

#### 3.1.3.27. **AMGEVITA 40 mg/0.8 mL** **AMGEVITA 20 mg/0.4 mL**

Expediente : 20108486  
 Radicado : 2016053525 / 2016173000  
 Fecha : 01/12/2016  
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.  
 Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de adalimumab. (50 mg/mL).  
 Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

**Artritis reumatoide:** Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

**Artritis temprana:**

**Espondilitis anquilosante:** Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

**Psoriasis en placa:** Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

**Artritis psoriática:** Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

**Enfermedad de crohn:** Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

**Colitis ulcerativa:** Amgevita está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

**Pediatría:**

**Artritis idiopática juvenil poliarticular:** Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJI, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”).

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco común:  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (\*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomycosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinnitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

\* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

\*\* Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

**Población pediátrica:** En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

**Reacciones en el sitio de la inyección:** En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

**Infecciones:** En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

**Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.

Sistema/órgano	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

\* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

#### Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloquin, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

## Dosificación y Grupo Etario:

### Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMEs). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse

solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

**Psoriasis en placa:** La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

**Pediatría:**

**Artritis idiopática juvenil poliarticular:** La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

**Enfermedad de crohn en pediatría:**

*Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg:* La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

*Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg:* La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012625 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.12 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión 1 de Marzo de 2016

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

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.4.1 GIRALMET 5000

Expediente : 20124435  
 Radicado : 2017033439  
 Fecha : 13/03/2017  
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.125mg de Vitamina D3 (Colecalciferol) + 80mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones: Giralmet 5000, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Advertencias y precauciones: Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Giralmet 5000, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

**Reacciones adversas:** La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

**Interacciones:** Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Mayores de 12 años

Deficiencia de vitamina D: 1 a 2 cápsulas al día, el tiempo varía entre 6 y 8 semanas dependiendo de la prescripción médica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene 0.125mg de vitamina D3 (Colecalciferol) + 80 mg de magnesio

**Forma farmacéutica:** Cápsulas blandas

**Indicaciones:** Tratamiento de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

**Contraindicaciones:** Giralmet 5000, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

**Advertencias y precauciones:** Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

**Lactancia:** Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la

ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

**Uso pediátrico:** En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

**En ancianos:** Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Giralmet 5000, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

**No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente**

**Reacciones adversas:** La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

**Interacciones:** Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Mayores de 12 años

**Deficiencia de vitamina D: 1 ó 2 cápsulas semanales de acuerdo a criterio médico, el tiempo varía entre 6 y 8 semanas dependiendo de la prescripción médica**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

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

### 3.1.4.2. AMOXICLIN RESPIRATORIO DUO

Expediente : 20109634  
 Radicado : 2016066049 / 2016173131 / 2017000185  
 Fecha : 02/01/2017  
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.  
 Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene amoxicilina 875,00 mg (como amoxicilina trihidrato), ácido clavulánico 125,00 mg (como clavulanato de potasio), ambroxol clorhidrato 60,00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Amoxiclin Respiratorio Dúo está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones respiratorias bacterianas causadas por microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas resistentes a la Amoxicilina, que cursen con alteración de las secreciones de las vías respiratorias. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola. Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía.

Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismos productores de  $\beta$ -lactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina - Ácido Clavulánico pueden ser tratadas con Amoxiclin Respiratorio Dúo. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Contraindicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y al Ambroxol. Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas. Antecedentes de ictericia / disfunción hepática asociadas a la penicilina o a la administración de Amoxicilina y Ácido clavulánico.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxiclin Respiratorio Dúo, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aun así Amoxiclin Respiratorio Dúo debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafiloctoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.

El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no sensibles. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración del medicamento.

**Embarazo:** Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo en mujeres embarazadas, por tal motivo su uso no está recomendado en el embarazo.

**Lactancia:** No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo durante la lactancia, por tal motivo su uso no está recomendado.

**Reacciones adversas:**

Las experiencias adversas son infrecuentes y principalmente de naturaleza leve y pasajera.

**Reacciones gastrointestinales:** Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

**Efectos genitourinarios:** Prurito, irritación y flujo vaginal.

**Efectos hepáticos:** Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas. Las reacciones hepáticas, después de la administración de la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, se han observado más frecuentemente en pacientes varones y ancianos, particularmente en aquellos mayores a 65 años. El riesgo se incrementa con la duración del tratamiento por más de 14 días. Estas reacciones se han observado muy

excepcionalmente en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento, pero en algunos casos, pueden ocurrir hasta después de seis semanas de finalizado el mismo. Los efectos hepáticos son generalmente reversibles, pero pueden ser graves y, muy excepcionalmente, ocasionar la muerte.

**Reacciones de hipersensibilidad:** A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe discontinuarse si se produce alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

**Efectos hematológicos:** Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajera. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina.

**Efectos sobre el Sistema Nervioso Central:** Se han observado raramente. Estos incluyen convulsiones, cefalea, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

**Misceláneas:** Muy raramente se ha reportado, decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

**Interacciones:**

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxicilina Respiratorio Dúo puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico. Se ha observado prolongación del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Amoxicilina Respiratorio Dúo debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Al igual que otros antibióticos de amplio espectro Amoxicilina Respiratorio Dúo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes. El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

**Dosificación y Grupo Etario:**

La dosis usual diaria recomendada de Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos Recubiertos es:

Adultos y niños mayores de 12 años: Un comprimido dos veces por día. No se recomienda administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos en niños menores de 12 años.

Dosificación en casos de insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/minuto) no se requiere ajuste de la dosificación. En pacientes con TFG < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos.

Insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Forma de administración: Los comprimidos deben ser ingeridos sin masticar.

Para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda su administración al inicio de las comidas. La absorción de Amoxiclin Respiratorio Dúo se optimiza cuando se toma al inicio de las comidas. El tratamiento no debe superar un período de 14 días sin realizar un control.

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. 2016012749, emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.4.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que el interesado no allega estudios clínicos comparativos con los productos por separado que demuestren las ventajas de la asociación.

### 3.1.4.3. MOMATE AZ AEROSOL NASAL

Expediente : 20112248  
 Radicado : 2016097486 / 2017017098  
 Fecha : 10/02/2017  
 Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Limited  
 Fabricante : Glenmark Pharmaceuticals Colombia SAS

Composición: Cada puff o pulverización de aerosol nasal contiene furoato de mometasona 50 µg + azelastina 140 µg

Forma farmacéutica: Aerosol nasal

Indicaciones: Alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica

Contraindicaciones: Alergia a la azelastina clorhidrato o al Furoato de Mometasona o cualquiera de los demás componentes; Infección no tratada en la nariz y Cirugía en la nariz o lesiones recientes en la nariz

Precauciones y advertencias: Tuberculosis; Cualquier infección; Fibrosis quística; Contacto con personas con sarampión o varicela; Infección de la nariz o la garganta; Irritación persistente de la nariz o de la garganta; Picor o irritación en los ojos; No se recomienda para niños menores de 12 años de edad; Cuando se usa durante mucho tiempo puede hacer que los niños y los adolescentes crezcan más lentamente; Embarazo y lactancia y Conducción y uso de máquinas.

Reacciones Adversas: Dolor de cabeza y disgeusia; Somnolencia, letargo, náuseas, dispepsia y estornudos; Sabor desagradable en la boca; Irritación leve de la parte interna de la nariz (escozor, picor) estornudos y epistaxis; Reacciones de hipersensibilidad (como erupción cutánea, prurito, urticaria); Reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas): hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; Dificultad al tragar; Urticaria y Sibilancias o dificultad para respirar Estornudos

Interacciones: No se han estudiado interacciones específicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años o más:

La dosis recomendada es una pulverización o puff en cada fosa nasal dos veces al día

Población pediátrica:

El aerosol nasal de mometasona y azelastina no se recomienda para uso en niños menores de 12 años de edad dado que no se han establecido la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >79 ml/min). Para pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 79 ml/min - >10ml/min), este producto debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de administración: Intranasal

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. 2016014495, emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Prospecto para el paciente versión julio de 2016
- Información para prescribir versión julio de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, debido a que la información allegada no es suficiente para desvirtuar el concepto de la Sala en el sentido de que el tiempo de seguimiento fue muy corto y abierto.

### 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.5.1 RUPAFIN

Expediente : 20123806  
 Radicado : 2017025050  
 Fecha : 24/02/2017  
 Interesado : BCN Medical S.A

Composición: Cada 100 mL de Rupatadina Solución Oral contiene 100 mg de Rupatadina equivalente a 128 mg de Rupatadina Fumarato.

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Rupatadina 1 mg/mL solución oral está indicada para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica (incluida la rinitis alérgica persistente) y la urticaria en niños de 2 a 11 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones: No se ha establecido la seguridad de rupatadina solución oral en niños menores de 2 años.

Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.

Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo.

La seguridad cardíaca de rupatadina 10 mg comprimidos se evaluó en un estudio sobre el intervalo QT/QTc en adultos. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arritmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Un aumento de la creatina fosfoquinasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como alteraciones de las pruebas de función hepática son reacciones adversas poco frecuentes notificadas con rupatadina 10 mg comprimidos en adultos.

Este medicamento contiene sacarosa. Puede producir caries en los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Reacciones adversas: En los estudios clínicos llevados a cabo de 147 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 2,5 mg, 102 (69%) presentaron al menos un evento adverso, 159 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 5 mg, 130 (82%) presentaron al menos un evento adverso, y de 249 sujetos expuestos a placebo, 159 (64%) presentaron al menos un evento adverso.

Frecuentes > 1%	
Clasificación Órgano / sistema	
Trastornos del sistema nervioso	DOLOR DE CABEZA
	SOMNOLENCIA
Desórdenes gastrointestinales	ESTREÑIMIENTO
	DOLOR ABDOMINAL
	Dolor abdominal superior
LABORATORIO CLÍNICO	AUMENTO DE LA FOSFATASA ALCALINA SANGRE

Poco Frecuentes < 1%	
Clasificación Órgano / sistema	
Infecciones e infestaciones	INFLUENZA
	NASOPHARYNGITIS
	INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	EOSINOFILIA
	NEUTROPENIA
Trastornos del sistema inmunológico	HIPERSENSIBILIDAD
METABOLISMO Y TRASTORNOS DE LA NUTRICIÓN	DISMINUCIÓN DEL APETITO
Trastornos del sistema nervioso	MAREO
	SOMNOLENCIA
Trastornos oculares	DOLOR DE OJO
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	CONGESTIÓN NASAL
Desórdenes gastrointestinales	ESTREÑIMIENTO
	NAÚSEA
	DOLOR ABDOMINAL

	Dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	ECZEMA
	SUDORES NOCTURNOS
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	FATIGA
LABORATORIO CLÍNICO	ALANINA AMINOTRANSFERASA AUMENTADA
	UREA EN SANGRE AUMENTADA
	FOSFATASA ALCALINA EN SANGRE AUMENTADA

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción en niños con rupatadina solución oral.

Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.

#### Efectos de otros fármacos sobre rupatadina

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.

La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina 10 mg comprimidos. Este efecto ocurre debido a que el zumo de pomelo tiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la rupatadina. Además, el zumo de pomelo

puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupatadina.

#### Efectos de rupatadina sobre otros fármacos

Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

**Interacción con alcohol:** La administración concomitante de alcohol y rupatadina 10 mg comprimidos produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

**Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC):** Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

**Interacción con estatinas:** Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:  
Grupo Etario: Niños de 2-11 años

Dosificación:

**Rinitis alérgica:** La dosis de rupatadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupatadina Solución oral (2.5 mg de rupatadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupatadina Solución oral (5 mg de rupatadina) 1 vez al día.
- Urticaria: La dosis de rupatadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupatadina Solución oral (2.5 mg de rupertadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupatadina Solución oral (5 mg de rupertadina) 1 vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración 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 producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada 100 mL de Rupatadina Solución Oral contiene 100 mg de Rupatadina equivalente a 128 mg de Rupatadina Fumarato.

**Forma farmacéutica:** Solución Oral

**Indicaciones:** Rupatadina 1 mg/mL solución oral está indicada para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica

La sala considera que para las otras indicaciones se debe allegar estudios que evidencien esa indicación.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a rupertadina o a alguno de los excipientes.

**Advertencias y precauciones:** No se ha establecido la seguridad de rupertadina solución oral en niños menores de 2 años.

Debe evitarse la combinación de rupertadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.

Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupertadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

No se recomienda la administración de rupertadina con zumo de pomelo.

La seguridad cardíaca de rupertadina 10 mg comprimidos se evaluó en un estudio sobre el intervalo QT/QTc en adultos. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica

de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arrítmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Un aumento de la creatina fosfoquinasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como alteraciones de las pruebas de función hepática son reacciones adversas poco frecuentes notificadas con rupatadina 10 mg comprimidos en adultos.

Este medicamento contiene sacarosa. Puede producir caries en los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**Reacciones adversas:** En los estudios clínicos llevados a cabo de 147 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 2,5 mg, 102 (69%) presentaron al menos un evento adverso, 159 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 5 mg, 130 (82%) presentaron al menos un evento adverso, y de 249 sujetos expuestos a placebo, 159 (64%) presentaron al menos un evento adverso.

Frecuentes > 1%	
Clasificación Órgano / sistema	
Trastornos del sistema nervioso	DOLOR DE CABEZA
	SOMNOLENCIA
Desórdenes gastrointestinales	ESTREÑIMIENTO
	DOLOR ABDOMINAL
	Dolor abdominal superior
LABORATORIO CLÍNICO	AUMENTO DE LA FOSFATASA ALCALINA SANGRE

Poco Frecuentes < 1%	
Clasificación Órgano / sistema	
Infecciones e infestaciones	INFLUENZA
	NASOPHARYNGITIS

	<b>INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>EOSINOFILIA</b>
	<b>NEUTROPENIA</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>HIPERSENSIBILIDAD</b>
<b>METABOLISMO Y TRASTORNOS DE LA NUTRICIÓN</b>	<b>DISMINUCIÓN DEL APETITO</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>MAREO</b>
	<b>SOMNOLENCIA</b>
<b>Trastornos oculares</b>	<b>DOLOR DE OJO</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>CONGESTIÓN NASAL</b>
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	<b>ESTREÑIMIENTO</b>
	<b>NÁUSEA</b>
	<b>DOLOR ABDOMINAL</b>
	<b>Dolor abdominal superior</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>ECZEMA</b>
	<b>SUDORES NOCTURNOS</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>FATIGA</b>
<b>LABORATORIO CLÍNICO</b>	<b>ALANINA AMINOTRANSFERASA AUMENTADA</b>
	<b>UREA EN SANGRE AUMENTADA</b>
	<b>FOSFATASA ALCALINA EN SANGRE AUMENTADA</b>

**Interacciones: No se han realizado estudios de interacción en niños con rupatadina solución oral.**

**Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.**

## Efectos de otros fármacos sobre rupertadina

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.

La administración concomitante de 20 mg de rupertadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupertadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

**Interacción con zumo de pomelo:** La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupertadina 10 mg comprimidos. Este efecto ocurre debido a que el zumo de pomelo tiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la rupertadina. Además, el zumo de pomelo puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupertadina.

## Efectos de rupertadina sobre otros fármacos

Se debe tener precaución cuando rupertadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupertadina sobre otros fármacos es limitado.

**Interacción con alcohol:** La administración concomitante de alcohol y rupertadina 10 mg comprimidos produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupertadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

**Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC):** Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

**Interacción con estatinas:** Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupertadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450

isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupertadina debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Grupo Etario: Niños de 2-11 años

Dosificación:

Rinitis alérgica: La dosis de rupertadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupertadina Solución oral (2.5 mg de rupertadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupertadina Solución oral (5 mg de rupertadina) 1 vez al día.
- Urticaria: La dosis de rupertadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:
  - Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupertadina Solución oral (2.5 mg de rupertadina) 1 vez al día.
  - Niños > 25 kg, 5 ml de Rupertadina Solución oral (5 mg de rupertadina) 1 vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

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

### 3.1.5.2 ZORVOLEX®

Expediente : 20124047  
 Radicado : 2017028776  
 Fecha : 03/03/2017  
 Interesado : Calox Andina S.A.S

Composición: Cada capsula contiene 18 mg de diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.

Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones: Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones: Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con aspirina reduzca el riesgo incrementado de eventos trombóticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios

## Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a Zorvolex<sup>TM</sup>, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

La prescripción de AINEs, incluyendo Zorvolex<sup>TM</sup>, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta para detectar signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

### Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con Zorvolex<sup>TM</sup>. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite

superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8 veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2 meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o trasplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con Zorvolex™, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas

anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe discontinuar inmediatamente Zorvolex®.

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex®, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex® junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

#### Hipertensión

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex®, con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex® se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

#### Efectos renales

Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los

pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

#### Reacciones Anafilactoides

Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar aspirina u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

#### Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

#### Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

#### El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

#### Efectos hematológicos

La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

#### Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a aspirina en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

#### Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

#### Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides
- Reacciones cutáneas graves

#### Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

#### Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ( $\geq 2\%$  en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico

Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día\*

N = 216

Placebo\*

N = 106

Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Dolor de cabeza	13%	15%
Mareo	10%	16%
Vómito	9%	12%
Constipación	8%	4%
Prurito	7%	6%
Flatulencia	3%	2%
Dolor en las extremidades	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

\*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

#### Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o

cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas ( $\geq 2\%$ ) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis\*

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg	Placebo
N=202		
N=103		
Náusea	7%	2%
Diarrea	6%	3%
Dolor de cabeza	4%	3%
Dolor abdominal superior	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Vómito	3%	1%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	2%	0
Aumento de Creatinina en sangre	2%	0
Dispepsia	2%	1%
Flatulencia	2%	0
Hipertensión	2%	1%

\* Reacciones adversas que se produjeron en  $>2\%$  de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas ( $\geq 2\%$ ) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg
N=601	
Infección del tracto respiratorio superior	8%
Dolor de cabeza	8%
Infección del tracto urinario	7%
Diarrea	6%
Nasofaringitis	6%
Náusea	6%
Constipación	5%
Sinusitis	5%
Osteoartritis	5%
Tos	4%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	4%
Dolor de espalda	3%
Dispepsia	3%

Procedimientos dolorosos 3%  
 Bronquitis 3%  
 Hipertensión 3%  
 Dolor abdominal superior 3%  
 Influenza 3%  
 Artralgia 3%  
 Contusión 3%  
 Vómito 3%  
 Malestar abdominal 2%  
 Incremento de la Aspartato Aminotransferasa 2%  
 Mareo 2%  
 Caída 2%  
 Dolor Abdominal 2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis

Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis

Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia

Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis

Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía

Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

Aspirina

Cuando se administra con aspirina, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y aspirina generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio

Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio

aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

#### Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

#### Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

#### Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

#### Vía de administración: Oral

#### Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

#### Dolor agudo

Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

#### Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

#### Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

### No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseeto allegado mediante Radicado No. 2017028776
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776

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

**3.1.5.3 VASTAREL® LP 40 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**  
**VASTAREL® LP 80 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20124610  
 Radicado : 2017035264  
 Fecha : 15/03/2017  
 Interesado : Laboratorios servier de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 40 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 80 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso

Contraindicaciones: -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
-Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,  
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Advertencias y precauciones: Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardíacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones: No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

Poblaciones especiales  
Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

#### Población pediátrica:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseto allegado mediante Radicado No. 2017035264
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017035264

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

#### 3.1.5.4 TIOLCHICOSIDO

Expediente : 20117307  
 Radicado : 2016145282 / 2017035098  
 Fecha : 15/03/2017  
 Interesado : Laboratorio lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100 g de gel contiene 0.25 g de Ticolchicósido

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Está indicado solo o como adyuvante en el tratamiento sintomático del espasmo o contractura muscular estriada dolorosa o no, asociada a afecciones traumatológicas, reumáticas y neurológicas espásticas como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hipertonía espástica, etc., trastornos vertebrales degenerativos como espondilartrosis o artrosis lumbar y rehabilitación funcional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tiocolchicósido o hipersensibilidad conocida a las colchicinas, embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados o parejas (hombre y mujer) que estén intentando un embarazo, pacientes menores de 16 años.

No debe administrarse durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento

Precauciones y advertencias:

Pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad, aneuploidea, reacciones anafilácticas como prurito, urticaria, edema angioneurótico, dolor de cabeza, diarrea, dispepsia, gastralgia, náusea y vómito. Eventualmente se podrían presentar mareos leves o somnolencia. Estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento, son aislados y se resuelven usualmente en forma espontánea.

Tiocolchicósido puede presentar una actividad epileptogénica potencial, por lo que se debe evitar su uso en pacientes con epilepsia o en riesgo de convulsiones, con daño cerebral agudo o con posible daño o alteración de la barrera hematoencefálica. Se deberá tener especial precaución en pacientes geriátricos con deterioro de la función renal o hepática. Reducir la posología cuando sea necesario en caso de diarrea.

El Tiocolchicósido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos músculo esquelético de carácter crónico. - Los estudios preclínicos demostraron que el metabolito M2 del Tiocolchicósido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Malestar

- Agitación, desvanecimiento
- Reacciones alérgicas en la piel
- Niveles aumentados de transaminasas hepáticas (enzimas hepáticas),
- Dolor o ardor de estómago, diarrea, náuseas, vómitos
- Hipotensión (disminución de la tensión arterial).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que oscilan, entre una simple erupción cutánea (enrojecimiento o inflamación de la piel) o una urticaria (ronchas) y shock anafiláctico (tipo de reacción alérgica grave).

En este caso es necesario interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar a su médico.

- Somnolencia
- Hepatotoxicidad (toxicidad del hígado) e ictericia (color amarillento de piel y mucosas).
- Hipoglucemia (niveles reducidos de glucosa en sangre).
- Trombocitopenia (reducción de plaquetas en sangre), agranulocitosis, leucopenia, neutropenia (Alteraciones de los glóbulos blancos en sangre), anemia hemolítica (disminución de glóbulos rojos en sangre).
- Piuria estéril (orina turbia), efectos adversos del riñón.
- Se han notificado muy raramente casos de reacciones graves en la piel.

Interacciones: No se han reportado. Puede utilizarse en forma conjunta con analgésicos, antiinflamatorios, vitaminas neurotropas del complejo B, etc.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y Posología

Administración tópica: Para uso externo exclusivamente

Aplicar sobre el área a tratar cada 12 horas veces al día en masaje hasta conseguir total absorción del producto. No exceder su uso por más de 7 días.

Almacenar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Grupo Etario:

Hombres y Mujeres, mayores de 16 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001797, emitido mediante Acta No.

30 de 2016, numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para nueva forma farmacéutica y nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante el radicado de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los estudios allegados no son concluyentes, dada su baja casuística para juzgar sobre la eficacia real de la presentación propuesta y se requieren estudios adicionales con mayor casuística, con comparador activo para evaluar la verdadera eficacia del producto de la referencia.

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.6.1. OPTIVE LIQUIGEL

Expediente : 20124491  
 Radicado : 2017034106  
 Fecha : 14/03/2017  
 Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición: cada mL contiene 6.5 mg de carboximetilcelulosa sódica + 9 mg de glicerina.

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes. Solo para uso oftálmico. Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas.

Reacciones adversas: Hipersensibilidad, visión borrosa, hiperemia conjuntival, visión borrosa, descarga de ojo, irritación ocular, edema de párpados, sensación de cuerpo extraño en ojos, aumento de lágrimas, e hinchado de ojo

Interacciones: No se han observado interacciones con fármacos con Optive Liquigel durante el desarrollo clínico. Sin embargo, se recomienda que los medicamentos oculares concomitantes sean administrados al menos con 15 minutos de diferencia de Optive Liquigel para evitar cualquier lavado significativo

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y grupo etario:

Adultos:

La dosis recomendada es de 1 a 2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) según requerimiento, pero al menos dos veces al día. El uso concomitante con otros medicamentos oculares deberán ser administrados al menos 15 minutos después de la instilación del producto.

Uso en embarazo y Lactancia:

No hay estudios específicos del uso durante el embarazo y lactancia en humanos, sin embargo estudios de la CMC no han demostrado ningún daño ni efecto perjudicial en embarazo. Estudios en animales con glicerina no han demostrado evidencia de teratogenicidad. No se espera que el producto tenga absorción sistémica significativa, razón por la cual no debería ser excretada en la leche materna.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad no ha sido demostrada en pacientes pediátricos

Condición de venta: Venta Libre

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

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

**Composición:** Cada mL contiene 6.5 mg de Carboximetilcelulosa Sódica + 9mg de Glicerina.

**Forma farmacéutica:** Solución oftálmica

**Indicaciones:** Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequead de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

**Contraindicaciones, precauciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes. Solo para uso oftálmico. Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas.

**Reacciones adversas:** Hipersensibilidad, visión borrosa, hiperemia conjuntival, visión borrosa, descarga de ojo, irritación ocular, edema de párpados, sensación de cuerpo extraño en ojos, aumento de lágrimas, e hinchado de ojo

**Interacciones:** No se han observado interacciones con fármacos con Optive Liquigel durante el desarrollo clínico. Sin embargo, se recomienda que los medicamentos oculares concomitantes sean administrados al menos con 15 minutos de diferencia de Optive Liquigel para evitar cualquier lavado significativo

**Vía de administración:** Conjuntival

**Dosificación y grupo etario:**

**Adultos:**

La dosis recomendada es de 1 a 2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) según requerimiento, pero al menos dos veces al día. El uso concomitante con otros medicamentos oculares deberán ser administrados al menos 15 minutos después de la instilación del producto.

**Uso en embarazo y Lactancia:**

No hay estudios específicos del uso durante el embarazo y lactancia en humanos, sin embargo estudios de la CMC no han demostrado ningún daño ni efecto perjudicial en embarazo. Estudios en animales con glicerina no han demostrado evidencia de teratogenicidad. No se espera que el producto tenga absorción sistémica significativa, razón por la cual no debería ser excretada en la leche materna.

**Uso pediátrico:**

La seguridad y efectividad no ha sido demostrada en pacientes pediátricos

**Condición de venta: Venta libre**

**Norma farmacológica: 11.3.12.0.N10**

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

### 3.1.6.2 ESBRIET®

Expediente : 20124794  
 Radicado : 2017037118  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona  
 Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

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

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se

debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

#### Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		

ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

#### Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

#### Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

#### Posología

##### Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis). Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

#### Ajustes de la dosis y otras consideraciones

**Eventos gastrointestinales:** Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

**Reacción o exantema por fotosensibilidad:** Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis. Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

**Función hepática:** En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

**Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica:** Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre  $>3$  y  $\leq 5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas  $\leq 5$  veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas  $>5$  veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

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

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

### 3.1.6.3 ACETAMINOFEN 500mg + FENILEFRINA 10mg, CLORFENIRAMINA 4 mg Y DEXTROMETORFANO 20mg

Expediente : 20115055  
 Radicado : 2016130970 / 2017034661  
 Fecha : 14/03/2017  
 Interesado : Procaps S.A

Composición: Cada cápsula blanda contiene 500 mg de acetaminofén + 10 mg de fenilefrina + 20 mg de dextrometorfano + 4 mg de clorfeniramina

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común. Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias, para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: Contraindicado en menores de 12 años y pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Contraindicado en pacientes que estén tomando o hayan tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Contraindicado en personas con gastritis, úlcera péptica, presión arterial alta, personas con hipertrofia prostática, glaucoma, asma, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas y de la tiroides

Advertencias y precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas. El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina). Se recomienda especial cuidado si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (pku) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta. Advertencias: durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante. Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos. Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepressivos tricíclicos.

Se debe tener extrema precaución en pacientes adultos mayores debido a que son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática, renal y en pacientes con cuadros demenciales por deterioro de la transmisión colinérgica.

No se debe utilizar Acetaminofén 500 mg, Fenilefrina 10 mg, Clorfeniramina 4 mg y Dextrometorfano 20 mg para la tos crónica o persistente (por ej. fumadores, pacientes con asma y enfisema) o cuando la tos está acompañada por secreción excesiva de moco

Reacciones adversas: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca, nariz, garganta. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico. Pueden presentarse síntomas de excitación del sistema nervioso central, como alteraciones del sueño, sequedad de boca, dolor abdominal, mareo, gastritis, urticaria, vómito. En dosis mayores puede causar depresión nerviosa, dificultad para respirar, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, así como lesiones del hígado.

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

Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo, no hay reportes de interacciones entre Dextrometorfano y el uso concomitante con Clorfeniramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. La duloxetina, fluoxetina,

venlafaxina y paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de administrar concomitantemente inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran depresores del sistema nervioso central, por ejemplo, alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos, con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

La Clorfeniramina aumenta los efectos de la adrenalina y puede disminuir los efectos de las sulfonilureas y contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la heparina. Puede potenciar el efecto sedante cuando se administra conjuntamente con otros depresores del SNC como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes, somníferos o fármacos ansiolíticos.

La Fenilefrina debe ser usada con precaución en combinación con los inhibidores de la monoaminoxidasa que pueden prolongar e intensificar los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usadas simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. Betabloqueadores y otros antihipertensivos: La Fenilefrina puede reducir la eficacia de beta-bloqueadores y medicamentos antihipertensivos. Se puede aumentar el riesgo de hipertensión y otros efectos secundarios cardiovasculares. El uso concomitante de Fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de presentar ritmo cardiaco irregular o ataque cardiaco.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 6 u 8 horas, hasta un máximo de 4 cápsulas en 24 horas, por no más de 5 días. No exceder la dosis recomendada.

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. 2017001969 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.13 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.13., la Sala recomienda negar el producto de la referencia dado que el interesado no allegó estudios en la asociación y en el esquema posológico propuestos.

#### 3.1.6.4 HIDROFEROL

Expediente : 20116777  
 Radicado : 2016139758  
 Fecha : 15/03/2017  
 Interesado : Faes Farma S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 0,266 mg de Calcifediol

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

- Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis
- En pacientes con síndrome de malabsorción
- Osteodistrofia renal
- Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
 - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).  
 - Litiasis cálcica.  
 - Hipervitaminosis D

Advertencias y precauciones: - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio.

- Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares.
- Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.
- Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.
- Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.
- Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos.
- En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.
- Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.
- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.
- El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación.
- Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

**Determinación de colesterol:** El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. Pacientes de edad avanzada: Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D.

**Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: Trastornos endocrinos: Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. Trastornos oculares: En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. Trastornos cardiacos: En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas. Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. Trastornos hepatobiliares: Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. Trastornos renales y urinarios: Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido.

Interacciones: Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático.

- Glucósidos cardiacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.

- Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.

- Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.

- Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.

- Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. Interacción con alimentos y bebidas Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

- Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses.

- Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses.
- Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0.266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 30 de 2016 numeral 3.1.6.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Resumen de las características del producto allegado mediante radicado No. 2016139758.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula contiene 0,266mg de Calcifediol

**Forma farmacéutica:** Cápsulas blandas

**Indicaciones:** Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

- Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis
- En pacientes con síndrome de malabsorción
- Osteodistrofia renal
- Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

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

- Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D

**Advertencias y precauciones:** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio.

- **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares.

- **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

- **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.

- **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxisilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.

- **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos.

- **En pacientes con una inmovilización prolongada** puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.

- **Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D,** como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.

- **Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas:** Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.
- **El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación.**
- **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

**Determinación de colesterol:** El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico

**Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D.

**Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia

**Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardiacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria) **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido

**Interacciones:** Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático.

- **Glucósidos cardiacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.

- **Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol,** como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.

- **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.

- **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.

- **Algunos antibióticos,** como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos** como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes

que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. Interacción con alimentos y bebidas Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos

Vía de administración: Oral

**Dosificación y grupo etario:** La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

- Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses.
- Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses.
- Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0.266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el resumen de las características del producto allegado mediante radicado No. 2016139758.

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. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619  
 Radicado : 2016113896  
 Fecha : 19/08/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
 Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomiende no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

#### Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

#### Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

#### Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

#### Precauciones Generales:

##### Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

#### Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

#### Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común  $\geq 1/10$ ; Común  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; No común  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ; Raros  $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ; Muy raros  $<1/10000$ ).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral

	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene  En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo†  En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

#### Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

#### Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

#### Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

#### Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

#### Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

#### Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

#### Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

\* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

\* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

\* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador

2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).
  3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).
  4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.
  5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.
- Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.
6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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

### 3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.9.1 VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS DE VARICELA

Expediente : 20087287

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2017035223  
 Fecha : 15/03/2017  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

**Composición:**

Forma farmacéutica: Cada dosis de 0.5mL contiene 1.35UFC de virus vivo atenuado de varicela de la cepa oka.

Indicaciones: Varivax® está indicada para la vacunación contra la varicela en personas de 12 meses de edad y mayores

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilácticoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas; sin embargo, varivax (refrigerada) no está contraindicada para uso con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma. Los individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La vacunación con una vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede resultar en un sarpullido más extenso asociado con la vacuna o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto por la inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos t cd4 25%.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna. Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre >38,5°C (>101,3F); SIN embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Sin embargo, se conoce que la varicela de tipo silvestre algunas veces causa daño fetal. Si se realiza la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación

Precauciones y advertencias: suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección frente a la infección por varicela después de la vacunación con varivax (refrigerada).

La seguridad y eficacia de varivax (refrigerada) no se ha establecido en niños y adultos jóvenes que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión.: la experiencia pos-comercialización sugiere que la transmisión del virus de la vacuna puede ocurrir rara vez entre los vacunados sanos que desarrollan un sarpullido tipo varicela y contactos sanos susceptibles. También se ha reportado la transmisión del virus de la vacuna en los vacunados que no desarrollan sarpullido tipo varicela.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con personas susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmunocomprometidos
- mujeres embarazadas sin historia documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- infantes recién nacidos de madres sin historia documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa

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

- Modificación De dosificación.
- Modificación de efectos secundarios
- Inserto versión 03-2016
- Información para rprescribir versión 03-2016

Modificación de dosificación:

Cada dosis contiene aproximadamente 0.5 mL después de la reconstitución y es administrada por inyección subcutánea.

Niños (entre 12 meses y 12 años de edad)

- Si la segunda dosis es administrada, debe haber un intervalo mínimo de 3 años entre dosis.

Adolescentes (mayores a 13 años de edad) y Adultos

Dos dosis, administradas con una diferencia de mínimo 4 semanas

El sitio preferido para la inyección es la cara externa de la parte superior del brazo (región deltoidea).

Métodos de administración

Jeringa prellenada del diluyente:

Para reconstituir la vacuna, inyectar todo el diluyente (0,7 mL) en la jeringa prellenada en el vial de la vacuna liofilizada y agitar suavemente hasta mezclar completamente. Retirar todo el contenido en la jeringa e inyectar el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la parte superior del brazo (región deltoidea) o muslo anterolateral. Se recomienda que la vacuna se administre inmediatamente después de la reconstitución, con el fin de minimizar la pérdida de potencia. Desechar si la vacuna reconstituida no se utiliza dentro de los 30 minutos.

No congelar la vacuna reconstituida.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente por material particulado y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. VARIVAX® (Refrigerada) una vez reconstituida es un líquido transparente, incoloro a color amarillo pálido.

Nuevos efectos adversos:

Estudios clínicos

En estudios clínicos, la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) [en adelante referida como vacuna contra la varicela (Oka/Merck)] se administró a aproximadamente 17.000 niños, adolescentes, y adultos sanos. La vacuna de la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, 914 de los cuales se confirmaron serológicamente como susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente superior en los receptores de la vacuna que en receptores del placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y sarpullido tipo varicela.

### Niños de 1 a 12 años de edad

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 8900 niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor/molestia, inflamación y/o eritema, sarpullido, prurito, hematoma, induración, rigidez); fiebre oral 102°F (38,9°C); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

### Adolescentes y adultos de 13 años de edad y mayores

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y se monitorearon hasta por 42 días después de cualquier dosis, fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, sarpullido, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral  $\square$  100°F (37,8°C); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Los siguientes efectos secundarios adicionales se reportaron sin tener en cuenta la causa desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo como un todo: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, vómito.

Sistema hemático y linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/psiquiátrico: Encefalitis; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, mareo, parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis e Infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de la piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de efectos secundarios**
- **Inserto versión 03-2016**
- **Información para prescribir versión 03-2016**

#### **Nueva dosificación:**

**Cada dosis contiene aproximadamente 0.5 mL después de la reconstitución y es administrada por inyección subcutánea.**

**Niños (entre 12 meses y 12 años de edad)**

- **Si la segunda dosis es administrada, debe haber un intervalo mínimo de 3 años entre dosis.**

**Adolescentes (mayores a 13 años de edad) y Adultos**

**Dos dosis, administradas con una diferencia de mínimo 4 semanas**

**El sitio preferido para la inyección es la cara externa de la parte superior del brazo (región deltoidea).**

#### **Métodos de administración**

**Jeringa prellenada del diluyente:**

**Para reconstituir la vacuna, inyectar todo el diluyente (0,7 mL) en la jeringa prellenada en el vial de la vacuna liofilizada y agitar suavemente hasta mezclar completamente. Retirar todo el contenido en la jeringa e inyectar el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la parte superior del brazo (región deltoidea) o muslo anterolateral. Se recomienda que la vacuna se administre inmediatamente después de la reconstitución, con el fin de minimizar la pérdida de potencia. Desechar si la vacuna reconstituida no se utiliza dentro de los 30 minutos.**

**No congelar la vacuna reconstituida.**

**Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente por material particulado y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Varivax® (Refrigerada) una vez reconstituida es un líquido transparente, incoloro a color amarillo pálido.**

**Nuevos efectos adversos:**

#### **Estudios clínicos**

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

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

Acta No. 12 de 2017 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

En estudios clínicos, la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) [en adelante referida como vacuna contra la varicela (Oka/Merck)] se administró a aproximadamente 17.000 niños, adolescentes, y adultos sanos. La vacuna de la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, 914 de los cuales se confirmaron serológicamente como susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente superior en los receptores de la vacuna que en receptores del placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y sarpullido tipo varicela.

#### Niños de 1 a 12 años de edad

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 8900 niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor/molestia, inflamación y/o eritema, sarpullido, prurito, hematoma, induración, rigidez); fiebre oral 102°F (38,9°C); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

#### Adolescentes y adultos de 13 años de edad y mayores

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y se monitorearon hasta por 42 días después de cualquier dosis, fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, sarpullido, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral  $\square$ 100°F (37,8°C); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Los siguientes efectos secundarios adicionales se reportaron sin tener en cuenta la causa desde la comercialización de la vacuna:

**Cuerpo como un todo:** Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia.

**Trastornos oculares:** Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

**Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, vómito.**

**Sistema hemático y linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.**

**Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).**

**Nervioso/psiquiátrico: Encefalitis; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, mareo, parestesia; irritabilidad.**

**Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis e Infección del tracto respiratorio superior.**

**Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de la piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster.**

### 3.1.9.2 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 2017036103

Fecha : 16/03/2017

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada vial por 4mL contiene 100mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (nsccl, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan pd-L1, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y administrar corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

### Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

### Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

### Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] prednisona o su

equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

#### Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

#### Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 02-2017<sup>a</sup>

### Nueva dosificación:

#### Modificaciones de la dosis

#### Interrumpir Keytruda por reacciones adversas, incluyendo:

- Neumonitis Inmunomediada- moderada (Grado 2; National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4))
- Colitis Inmunomediada- moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Nefritis Inmunomediada- moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías Inmunomediadas- severas o potencialmente mortales (Grado 3 o 4)
- Hepatitis Inmunomediada asociada con:
  - o Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN.
- Reacciones de piel severas Inmunomediadas (Grado 3), o sospecha del Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ó de necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés).

Reanudar Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

Suspender permanentemente Keytruda [ver Advertencias y Precauciones (4)]:

- Si la dosis del corticoide no puede reducirse a  $\leq 10$  mg de prednisona o su equivalente por día, durante 12 semanas

- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1, en las 12 semanas siguientes a la administración de la última dosis de KEYTRUDA
- Si ocurre otro episodio de cualquier toxicidad severa
- Por reacciones adversas, incluyendo:
  - o Toxicidad que represente peligro para la vida (Grado 4), excepto endocrinopatías que mejoren a Grado 2 o menos y que se controlen con hormonas de reemplazo
  - o Neumonitis mediada inmunológicamente, severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4) o moderada y recurrente (Grado 2)
  - o Nefritis mediada inmunológicamente, de intensidad severa o que compromete la vida (Grado 3 o 4)
  - o Hepatitis mediada inmunológicamente asociada con:
    - AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN
  - o Para pacientes con metástasis hepática que inicien tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de la AST o ALT, si la AST o la ALT aumentan  $\geq 50\%$  con respecto al valor basal y dura  $\geq 1$  semana
  - o Reacciones de piel severas Inmunomediadas (Grado 4) o SJS ó TEN confirmados
  - o Reacciones severas o potencialmente mortales, relacionadas con la infusión (Grado 3 o 4).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Ninguna.

#### Advertencias y precauciones

##### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

#### Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

#### Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

#### Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

#### Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

#### Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal Secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

#### Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, y pancreatitis. En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

### Nuevas reacciones adversas:

#### Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

#### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

## Otros eventos adversos

### Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en Keynote-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Keynote-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hyponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

#### Nueva dosificación:

#### Modificaciones de la dosis

#### Interrumpir Keytruda por reacciones adversas, incluyendo:

- **Neumonitis Inmunomediada- moderada (Grado 2; National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4))**
- **Colitis Inmunomediada- moderada o severa (Grado 2 o 3)**
- **Nefritis Inmunomediada- moderada (Grado 2)**

- Endocrinopatías Inmunomediadas- severas o potencialmente mortales (Grado 3 o 4)
- Hepatitis Inmunomediada asociada con:
  - o Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN.
- Reacciones de piel severas Inmunomediadas (Grado 3), o sospecha del Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ó de necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés).

Reanudar Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

Suspender permanentemente Keytruda:

- Si la dosis del corticoide no puede reducirse a  $\leq 10$  mg de prednisona o su equivalente por día, durante 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1, en las 12 semanas siguientes a la administración de la última dosis de Keytruda
- Si ocurre otro episodio de cualquier toxicidad severa
- Por reacciones adversas, incluyendo:
  - o Toxicidad que represente peligro para la vida (Grado 4), excepto endocrinopatías que mejoren a Grado 2 o menos y que se controlen con hormonas de reemplazo
  - o Neumonitis mediada inmunológicamente, severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4) o moderada y recurrente (Grado 2)
  - o Nefritis mediada inmunológicamente, de intensidad severa o que compromete la vida (Grado 3 o 4)
  - o Hepatitis mediada inmunológicamente asociada con:
    - AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN
  - o Para pacientes con metástasis hepática que inicien tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de la AST o ALT, si la AST o la ALT aumentan  $\geq 50\%$  con respecto al valor basal y dura  $\geq 1$  semana
  - o Reacciones de piel severas Inmunomediadas (Grado 4) o SJS ó TEN confirmados
  - o Reacciones severas o potencialmente mortales, relacionadas con la infusión (Grado 3 o 4).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

**Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes**

## Advertencias y precauciones

### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

### Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

### Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

### Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

#### Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

#### Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal Secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

### Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

### Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, y pancreatitis. En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antihipertéticos y antihistamínicos.

### Nuevas reacciones adversas:

### Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1

día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

#### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a descontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó descontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

#### Otros eventos adversos

##### Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

**Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en Keynote-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

**Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4] ) (Keynote-002)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hyponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

**Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)**

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

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

### 3.1.9.3. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822  
 Radicado : 2016159772  
 Fecha : 10/11/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1<sup>1,2</sup>, 5<sup>1,2</sup>, 6B<sup>1,2</sup>, 7F<sup>1,2</sup>, 9V<sup>1,2</sup>, 14<sup>1,2</sup> y 23F<sup>1,2</sup>, y 3 microgramos de los serotipos 4<sup>1,2</sup>, 18C<sup>1,3</sup> y 19F<sup>1,4</sup>

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

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

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nhti), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por vih, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para  $\geq 2$  años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación  
Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

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

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de Haemophilus influenzae, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidosespecíficos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para  $\geq 2$  años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

## B) PRODUCTOS DE SINTESIS QUIMICA

### 3.1.9.4 TEMODAL® CAPSULAS 20mg TEMODAL® CAPSULAS 100mg TEMODAL® CAPSULAS 140mg TEMODAL® CAPSULAS 250mg TEMODAL® IV

Expediente : 19907390 / 19907388 / 20001038 / 19907389 / 20007277  
 Radicado : 2017032102 / 2017032105 / 2017032111 / 2017032112 / 2017032114  
 Fecha : 09/03/2017  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada cápsula contiene 20 mg de temozolomida  
 Cada cápsula contiene 100 mg de temozolomida  
 Cada cápsula contiene 140 mg de temozolomida  
 Cada cápsula contiene 250 mg de temozolomida

Cada vial contiene 100 mg de temozolomida

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado - Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico.

Tratamiento de primera linea en pacientes con melanoma maligno metastasico avanzado.tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con mielosupresion severa.

Advertencia: manejo por especialista. Chequeo hematologico periodico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 01-2017
- Información para prescribir versión 01-2017

Nueva dosificación:

La dosificación de adultos y pediátricos se basa en los resultados de los Estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 y I93-125 y el estudio fase III P00458.

Nuevas contraindicaciones:

Temodal® está contraindicado en pacientes que tienen historia de reacción de hipersensibilidad a sus componentes.

Temodal® también está contraindicado en pacientes que tienen una historia de reacción de hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC), dado que ambos medicamentos son metabolizados a MTIC.

Temodal® está contraindicado en el embarazo y lactancia.

El uso de Temodal® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

Nuevas reacciones adversas:

Pacientes con Glioblastoma Multiforme recién diagnosticado



La Tabla 1 presenta los eventos adversos (causalidad no determinada durante los estudios clínicos) ocurridos durante el tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado durante las fases de concomitancia y coadyuvante del tratamiento.

Tabla 1. Temodal® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos ocurridos durante el tratamiento concomitante y coadyuvante. Muy común (>1/10); Común (>1/100, <1/10); Poco común (>1/1000, <1/100) CIOMS III

<b>Sistema Corporal</b>	<b>TMZ+Radioterapia concomitante n=288*</b>	<b>Terapia adyuvante con TMZ n=224</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Comunes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de la herida	Candidiasis oral, infección
Poco Comunes:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas tipo influenza
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Comunes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco comunes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Poco comunes:	Cushingoide	Cushingoide
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy comunes:	Anorexia	Anorexia
Comunes:	Hiperglicemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco comunes:	Hipocalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Comunes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco comunes:	Agitación, apatía, trastorno de la conducta, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		

Muy comunes:	Cefalea	Cefalea, convulsiones
Comunes:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, daño en la memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, daño en la memoria, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor
Poco comunes	Ataxia, daño cognitivo, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, estatus epiléptico.	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensitivos.
<b>Trastornos oculares</b>		
Comunes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
Poco comunes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual	Dolor ocular, ojo seco, disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>		
Comunes:	Daño auditivo	Daño auditivo, tinnitus
Poco comunes:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>		
Poco comunes:	Palpitaciones	



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

<b>Trastornos vasculares</b>		
Comunes:	Edema, edema de miembros inferiores, hemorragia	Edema de miembros inferiores, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco comunes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Comunes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco comunes:	Neumonía, infección respiratoria alta, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria alta, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy comunes:	Estreñimiento, náusea y vómito	Estreñimiento, náusea y vómito
Comunes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatitis
Poco comunes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy comunes:	Alopecia, rash	Alopecia, rash
Comunes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
Poco comunes:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación de la piel	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
<b>Trastornos del tejido musculoesquelético y tejido conectivo</b>		
Comunes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Poco comunes:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia,	Dolor de espalda, miopatía

	miopatía	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Comunes:	Aumento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco comunes:		Disuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de la glándula mamaria</b>		
Poco comunes:	Impotencia	Amenorrea, dolor en senos, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
<b>Trastornos generales y trastornos del sitio de la administración</b>		
Muy comunes:	Fatiga	Fatiga
Comunes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto
Poco comunes:	Enrojecimiento, oleadas de calor, empeoramiento de astenia, rigor, decoloración de la lengua, parosmia, sed	Astenia, estado agravado, dolor, rigor, alteraciones dentales, edema facial, alteración del gusto
<b>Investigación</b>		
Comunes:	Elevación de la SGPT	Elevación de la SGPT
Poco comunes:	Elevación de: gama glutamiltransferasa, enzimas hepáticas y SGOT	

\*Un paciente aleatorizado al brazo de radioterapia sola recibió **TEMODAL®+RT**

Resultados de Exámenes de Laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), los cuales son toxicidades limitantes de dosis conocidas para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®. Al combinar las anomalías en resultados de paraclínicos y eventos adversos en las fases concomitante y coadyuvante, se observaron anomalías Grado 3 ó 4 en neutrófilos, incluyendo eventos neutropénicos, en 8% de los pacientes. Anomalías en plaquetas Grado 3 ó 4, incluyendo eventos trombocitopénicos, fueron observadas en 14% de pacientes que

recibieron Temodal®.

Pacientes adultos con Glioma recurrente o progresivo, o Melanoma maligno:

En estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, específicamente náuseas (43%) y vómito (36%). Estos efectos fueron usualmente Grado 1 ó 2 CTC (de severidad leve a moderada) y fueron autolimitados o rápidamente controlados con terapia antiemética estándar. La incidencia de náusea severa y vómito fue del 4%. Mielosupresión severa, predominantemente trombocitopenia fue la reacción adversa limitante de la dosis y ocurrió en el 9% de todos los pacientes. Fueron reportadas anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue usualmente predecible y ocurrió más a menudo en los primeros ciclos, con plaquetas y neutrófilos nadir ocurriendo de aparición tardía en el ciclo (usualmente durante los días 21 y 28) y la recuperación fue rápida (usualmente dentro de 1 a 2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otros efectos adversos reportados frecuentemente incluyeron fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%). Fueron reportadas también, anorexia (11%), diarrea (8%), rash, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una).

Efectos colaterales menos comunes (2% a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron, dolor abdominal, dolor, mareo, pérdida de peso, malestar general, dispepsia, alopecia, rigor, prurito, disnea, alteración del gusto, parestesias y petequias.

Farmacocinética para Temozolomida oral:

En un análisis de farmacocinética de la población en un ensayo clínico hubo 101 mujeres y 169 hombres para quienes el conteo nadir de neutrófilos estuvo disponible y 110 mujeres y 174 hombres para quienes el conteo nadir de plaquetas estuvo disponible. Hubo tasas más altas de neutropenia grado 4 (CAN < 500 células/ $\mu$ L), 12% versus 5%, y trombocitopenia (<20.000 células/ $\mu$ L), 9% versus 3% en mujeres versus hombres en el primer ciclo de terapia. En una serie de 400 sujetos con glioma recurrente, la neutropenia grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 4% de los hombres y la trombocitopenia grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 3% de los hombres en el primer ciclo de terapia. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, la neutropenia grado 4 ocurrió en el 3% de las mujeres versus el 0% de los hombres y la trombocitopenia grado 4 en el 1% de las mujeres versus el 0% de los hombres en el primer ciclo de terapia.

Pacientes tratados con Temodal® Polvo para inyección /Polvo para solución para infusión

Temodal® polvo para solución para infusión entrega una dosis de Temozolomida equivalente y exposición a ambos Temozolomida y MTIC como la concentración de Temodal® cápsulas correspondiente. Los eventos adversos probablemente relacionados

al tratamiento que fueron reportados de los 2 estudios con la formulación IV (n=35) que no fueron reportados utilizando Temodal® cápsulas fueron aquellos relacionados con el sitio de infusión: dolor, irritación, prurito, calor, hinchazón y eritema en el sitio de infusión, así como hematoma.

#### Experiencia Post-Mercadeo con Temodal®

Durante la comercialización de Temodal®, se han reportado en muy raras ocasiones, casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Han sido reportados casos de hepatotoxicidad que incluyen elevaciones de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Daño hepático incluyendo falla hepática fatal, ha sido reportado muy rara vez.

También se han reportado en raras ocasiones infecciones oportunistas, incluyendo Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés); y ambos, casos de aparición y de reactivación de infecciones por citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés). Se han reportado también, casos de reactivación de infecciones de hepatitis B, incluyendo algunos casos con desenlaces fatales. Han sido reportados casos de Encefalitis por Herpes simplex, incluyendo casos con desenlace fatal. Casos de pneumonitis intersticial/pneumonitis y fibrosis pulmonar han sido reportados muy rara vez. En muy raras ocasiones se han observado casos de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Ha sido reportada pancitopenia prolongada que puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos ha dado lugar a un desenlace fatal. También ha sido reportada Diabetes insípida.

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

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 01-2017**
- **Información para prescribir versión 01-2017**

#### Adicional en dosificación:

**La dosificación de adultos y pediátricos se basa en los resultados de los Estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 y I93-125 y el estudio fase III P00458.**

#### Nuevas contraindicaciones:

**Temodal® está contraindicado en pacientes que tienen historia de reacción de hipersensibilidad a sus componentes.**

**Temodal® también está contraindicado en pacientes que tienen una historia de reacción de hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC), dado que ambos medicamentos son metabolizados a MTIC.**

**Temodal® está contraindicado en el embarazo y lactancia.**

**El uso de Temodal® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.**

**Nuevas reacciones adversas:**

**Pacientes con Glioblastoma Multiforme recién diagnosticado**

**La Tabla 1 presenta los eventos adversos (causalidad no determinada durante los estudios clínicos) ocurridos durante el tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado durante las fases de concomitancia y coadyuvante del tratamiento.**

**Tabla 1. Temodal® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos ocurridos durante el tratamiento concomitante y coadyuvante. Muy común (>1/10); Común (>1/100,<1/10); Poco común (>1/1000, <1/100) CIOMS III**

Sistema Corporal	TMZ+Radioterapia concomitante n=288*	Terapia adyuvante con TMZ n=224
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Comunes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de la herida	Candidiasis oral, infección
Poco Comunes:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas tipo influenza
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Comunes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco comunes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Poco comunes:	Cushingoide	Cushingoide
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy comunes:	Anorexia	Anorexia
Comunes:	Hiperglicemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco comunes:	Hipocalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Comunes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco comunes:	Agitación, apatía, trastorno de la conducta, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		

Muy comunes:	Cefalea	Cefalea, convulsiones
Comunes:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, daño en la memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, daño en la memoria, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor
Poco comunes	Ataxia, daño cognitivo, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, estatus epiléptico.	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensitivos.
<b>Trastornos oculares</b>		
Comunes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
Poco comunes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual	Dolor ocular, ojo seco, disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>		
Comunes:	Daño auditivo	Daño auditivo, tinnitus
Poco comunes:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>		
Poco comunes:	Palpitaciones	



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

<b>Trastornos vasculares</b>		
Comunes:	Edema, edema de miembros inferiores, hemorragia	Edema de miembros inferiores, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco comunes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Comunes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco comunes:	Neumonía, infección respiratoria alta, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria alta, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy comunes:	Estreñimiento, náusea y vómito	Estreñimiento, náusea y vómito
Comunes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatitis
Poco comunes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy comunes:	Alopecia, rash	Alopecia, rash
Comunes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
Poco comunes:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación de la piel	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
<b>Trastornos del tejido musculoesquelético y tejido conectivo</b>		
Comunes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Poco comunes:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia,	Dolor de espalda, miopatía

	miopatía	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Comunes:	Aumento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco comunes:		Disuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de la glándula mamaria</b>		
Poco comunes:	Impotencia	Amenorrea, dolor en senos, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
<b>Trastornos generales y trastornos del sitio de la administración</b>		
Muy comunes:	Fatiga	Fatiga
Comunes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto
Poco comunes:	Enrojecimiento, oleadas de calor, empeoramiento de astenia, rigor, decoloración de la lengua, parosmia, sed	Astenia, estado agravado, dolor, rigor, alteraciones dentales, edema facial, alteración del gusto
<b>Investigación</b>		
Comunes:	Elevación de la SGPT	Elevación de la SGPT
Poco comunes:	Elevación de: gama glutamiltransferasa, enzimas hepáticas y SGOT	

\*Un paciente aleatorizado al brazo de radioterapia sola recibió **TEMODAL®+RT**

**Resultados de Exámenes de Laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), los cuales son toxicidades limitantes de dosis conocidas para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®. Al combinar las anomalías en resultados de paraclínicos y eventos adversos en las fases concomitante y coadyuvante, se observaron anomalías Grado 3 ó 4 en neutrófilos, incluyendo eventos neutropénicos, en 8% de los pacientes. Anomalías en**

plaquetas Grado 3 ó 4, incluyendo eventos trombocitopénicos, fueron observadas en 14% de pacientes que recibieron Temodal®.

**Pacientes adultos con Glioma recurrente o progresivo, o Melanoma maligno:**

En estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, específicamente náuseas (43%) y vómito (36%). Estos efectos fueron usualmente Grado 1 ó 2 CTC (de severidad leve a moderada) y fueron autolimitados o rápidamente controlados con terapia antiemética estándar. La incidencia de náusea severa y vómito fue del 4%. Mielosupresión severa, predominantemente trombocitopenia fue la reacción adversa limitante de la dosis y ocurrió en el 9% de todos los pacientes. Fueron reportadas anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue usualmente predecible y ocurrió más a menudo en los primeros ciclos, con plaquetas y neutrófilos nadir ocurriendo de aparición tardía en el ciclo (usualmente durante los días 21 y 28) y la recuperación fue rápida (usualmente dentro de 1 a 2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otros efectos adversos reportados frecuentemente incluyeron fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%). Fueron reportadas también, anorexia (11%), diarrea (8%), rash, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una). Efectos colaterales menos comunes (2% a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron, dolor abdominal, dolor, mareo, pérdida de peso, malestar general, dispepsia, alopecia, rigor, prurito, disnea, alteración del gusto, parestesias y petequias.

**Farmacocinética para Temozolomida oral:**

En un análisis de farmacocinética de la población en un ensayo clínico hubo 101 mujeres y 169 hombres para quienes el conteo nadir de neutrófilos estuvo disponible y 110 mujeres y 174 hombres para quienes el conteo nadir de plaquetas estuvo disponible. Hubo tasas más altas de neutropenia grado 4 (CAN < 500 células/ $\mu$ L), 12% versus 5%, y trombocitopenia (<20.000 células/ $\mu$ L), 9% versus 3% en mujeres versus hombres en el primer ciclo de terapia. En una serie de 400 sujetos con glioma recurrente, la neutropenia grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 4% de los hombres y la trombocitopenia grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 3% de los hombres en el primer ciclo de terapia. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, la neutropenia grado 4 ocurrió en el 3% de las mujeres versus el 0% de los hombres y la trombocitopenia grado 4 en el 1% de las mujeres versus el 0% de los hombres en el primer ciclo de terapia.

## Pacientes tratados con Temodal® Polvo para inyección /Polvo para solución para infusión

Temodal® polvo para solución para infusión entrega una dosis de Temozolomida equivalente y exposición a ambos Temozolomida y MTIC como la concentración de Temodal® cápsulas correspondiente. Los eventos adversos probablemente relacionados al tratamiento que fueron reportados de los 2 estudios con la formulación IV (n=35) que no fueron reportados utilizando Temodal® cápsulas fueron aquellos relacionados con el sitio de infusión: dolor, irritación, prurito, calor, hinchazón y eritema en el sitio de infusión, así como hematoma.

### Experiencia Post-Mercadeo con Temodal®

Durante la comercialización de Temodal®, se han reportado en muy raras ocasiones, casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Han sido reportados casos de hepatotoxicidad que incluyen elevaciones de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Daño hepático incluyendo falla hepática fatal, ha sido reportado muy rara vez.

También se han reportado en raras ocasiones infecciones oportunistas, incluyendo Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés); y ambos, casos de aparición y de reactivación de infecciones por citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés). Se han reportado también, casos de reactivación de infecciones de hepatitis B, incluyendo algunos casos con desenlaces fatales. Han sido reportados casos de Encefalitis por Herpes simplex, incluyendo casos con desenlace fatal. Casos de pneumonitis intersticial/pneumonitis y fibrosis pulmonar han sido reportados muy rara vez. En muy raras ocasiones se han observado casos de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Ha sido reportada pancitopenia prolongada que puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos ha dado lugar a un desenlace fatal. También ha sido reportada Diabetes insípida.

### 3.1.9.5 QUEXEL® 850 mg

Expediente : 20012284  
 Radicado : 2017035338  
 Fecha : 15/03/2017  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo ii que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil ureas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo i insulino dependientes, según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Alcoholismo crónico o agudo. Embarazo. Insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular. Anorexia, náusea y diarrea. Su uso requiere chequeo periódico del lactato sanguíneo.

Precauciones: no administrar a las madres durante la lactancia. Este producto no es un sustituto de la insulina. No está indicado en el tratamiento del coma diabético, ni de la diabetes juvenil. El uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones dietéticas e higiénicas ordenado por su médico. Si aparecen manifestaciones de intolerancia gástrica (náuseas, vómito) consulte a su médico.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCSI V2 LRC 08- Diciembre 2.016. Revisión Febrero 2.017

Nueva dosificación:

Niños hasta 10 años de edad: La seguridad y eficacia no han sido establecidas.

- Dosis usual en Geriatría:

Para algunos individuos sensibles, podría ser necesaria una dosis inicial disminuida. Dosis máximas no son aconsejadas para uso en los ancianos.

### 3.2 Poblaciones Especiales

- Pacientes pediátricos
- Pacientes ancianos
- Insuficiencia Hepática
- Debe evaluarse el GFR antes de la iniciación del tratamiento con productos que contienen metformina y, por lo menos, anualmente. En pacientes con un riesgo elevado de progresión del daño renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse más frecuentemente, por ejemplo cada 3- 6 meses.

GFR (mL/min)	Dosis diaria total máxima (a ser dividida en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones Adicionales
60-89	3000 mg	La reducción de la dosis debe ser considerada en relación al declive de la función renal
45-59	2000 mg	Los factores que pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debe ser revisado antes de considerar la iniciación de metformina.
30-44	1000 mg	La dosis inicial es máximo la mitad de la dosis máxima.
< 30	---	Metformina está contraindicada.

**Nuevas contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes del medicamento.
- Intoxicación alcohólica aguda. Alcoholismo crónico o agudo.
- Embarazo
  
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda ( como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Insuficiencia renal severa ó insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ó GFR < 30 mL/min)
- Insuficiencia hepática y/ó cardiovascular.
- Anorexia, náuseas, diarrea.

Excepto bajo circunstancias especiales, este medicamento no debería ser usado cuando existan los siguientes problemas:

- Acidosis de cualquier etiología, insuficiencia renal y/o hepática, discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica) e ictericia (previa o actual).
- Cualquier condición que necesite un control estricto de glucosa sanguínea como: quemadura severa, deshidratación, pre-coma diabético, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, infección severa, cirugía mayor, trauma severo.
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Condiciones asociadas con hipoxemia como: Insuficiencia cardiorrespiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio. Enfermedad hepática: severa, aguda o crónica. Acidosis láctica; activa o historia previa, alteración de la función renal o enfermedad renal.

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.

- Exámenes médicos o diagnósticos que requieran el uso de medio de contraste yodado intravascular como: angiografía, colangiografía intravenosa, tomografía computarizada, pielografía, urografía.
- 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, bajo anestesia general, espinal o epidural y no puede reanudarse hasta 48 horas después, o reanudación de la nutrición oral y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.
- Hipersensibilidad a metformina. La relación riesgo-beneficio deberá ser considerada cuando existan los siguientes problemas médicos: Diarrea, gastroparesia, obstrucción intestinal, vómitos, otras condiciones que causan retardo en la absorción de alimentos.
- Condiciones que causan hiperglicemia, como: Cambios hormonales femeninos, fiebre alta, hipercortisolismo no tratado óptimamente, estrés psicológico, hipertiroidismo no controlado óptimamente.
- Condiciones que causan hipoglicemia, como: insuficiencia adrenal no controlada óptimamente. Condición física debilitante, malnutrición, insuficiencia pituitaria no controlada óptimamente, hipotiroidismo no controlado óptimamente.

Advertencias:

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, cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio), así como el uso concomitante de

medicamentos que pueden causar acidosis láctica. (Ver Contraindicaciones e Interacciones).

En caso de deshidratación (diarrea ó vómito severo, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos, la metformina debe suspenderse temporalmente y se recomienda el contacto con un profesional de la salud.

Los médicos deben alertar a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de la acidosis láctica. En caso de sospecha de los síntomas, se debe suspender la metformina y buscar atención médica inmediata.

### 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 que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 mL / min, metformina está contraindicada, y tiene que ser descontinuada temporalmente en la presencia de condiciones que alteran la función renal.

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.

### Pacientes Pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

### Geriatría:

Estudios apropiados llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado problemas específicos en la población geriátrica que podrían limitar la utilidad de la metformina en los ancianos. Sin embargo, debido a una posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda que el tratamiento sea iniciado con dosis bajas que sean ajustadas gradualmente, de acuerdo con la depuración renal. No debe usarse dosis máximas. Los pacientes ancianos son más propensos a presentar deterioro de la función renal o enfermedad vascular periférica relacionada con la edad, lo cual puede requerir el ajuste de la dosis o del intervalo de dosificación, o la suspensión del tratamiento cuando sea apropiado.

Su uso requiere chequeo periódico del lactato sanguíneo.

### Precauciones:

- No administrar a las madres durante la lactancia.
- Este producto no es un sustituto de la insulina. No está indicado en el tratamiento del coma diabético ni de la diabetes juvenil.

- Se debe advertir al paciente que el uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones dietéticas e higiénicas ordenado por el médico. 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.
- Si aparecen manifestaciones de intolerancia gástrica (náuseas, vómito) debe consultar a su médico).
- Se recomienda realizar monitoreo regular de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo. (Ver Reacciones Adversas).
- El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con disminución de los niveles séricos de vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda el monitoreo de los niveles de vitamina B12.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de ladiabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Información para rprescribir versión CCSI V2 LRC 08- Diciembre 2.016. Revisión Febrero 2.017**

#### **Nueva dosificación:**

**Niños hasta 10 años de edad: La seguridad y eficacia no han sido establecidas.**

- **Dosis usual en Geriatría:**

**Para algunos individuos sensibles, podría ser necesaria una dosis inicial disminuida. Dosis máximas no son aconsejadas para uso en los ancianos.**

#### **Poblaciones Especiales**

- **Pacientes pediátricos**
- **Pacientes ancianos**
- **Insuficiencia Hepática**
- **Debe evaluarse el GFR antes de la iniciación del tratamiento con productos que contienen metformina y, por lo menos, anualmente. En pacientes con un riesgo elevado de progresión del daño renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse más frecuentemente, por ejemplo cada 3- 6 meses.**

GFR (mL/min)	Dosis diaria total máxima (a ser dividida en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones Adicionales
60-89	3000 mg	La reducción de la dosis debe ser considerada en relación al declive de la función renal
45-59	2000 mg	Los factores que pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debe ser revisado antes de considerar la iniciación de metformina.
30-44	1000 mg	La dosis inicial es máximo la mitad de la dosis máxima.
< 30	---	Metformina está contraindicada.

#### Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes del medicamento.
- Intoxicación alcohólica aguda. Alcoholismo crónico o agudo.
- Embarazo
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda ( como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Insuficiencia renal severa ó insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ó GFR < 30 mL/min)
- Insuficiencia hepática y/ó cardiovascular.
- Anorexia, náuseas, diarrea.

Excepto bajo circunstancias especiales, este medicamento no debería ser usado cuando existan los siguientes problemas:

- Acidosis de cualquier etiología, insuficiencia renal y/o hepática, discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica) e ictericia (previa o actual).
- Cualquier condición que necesite un control estricto de glucosa sanguínea como: quemadura severa, deshidratación, pre-coma diabético, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, infección severa, cirugía mayor, trauma severo.
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Condiciones asociadas con hipoxemia como: Insuficiencia cardiorrespiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio. Enfermedad hepática: severa, aguda o crónica.

**Acidosis láctica; activa o historia previa, alteración de la función renal o enfermedad renal.**

**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.**

- **Exámenes médicos o diagnósticos que requieran el uso de medio de contraste yodado intravascular como: angiografía, colangiografía intravenosa, tomografía computarizada, pielografía, urografía.**

- **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, bajo anestesia general, espinal o epidural y no puede reanudarse hasta 48 horas después, o reanudación de la nutrición oral y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.**

- **Hipersensibilidad a metformina. La relación riesgo-beneficio deberá ser considerada cuando existan los siguientes problemas médicos: Diarrea, gastroparesia, obstrucción intestinal, vómitos, otras condiciones que causan retardo en la absorción de alimentos.**

- **Condiciones que causan hiperglicemia, como: Cambios hormonales femeninos, fiebre alta, hipercortisolismo no tratado óptimamente, estrés psicológico, hipertiroidismo no controlado óptimamente.**

- **Condiciones que causan hipoglicemia, como: insuficiencia adrenal no controlada óptimamente. Condición física debilitante, malnutrición, insuficiencia pituitaria no controlada óptimamente, hipotiroidismo no controlado óptimamente.**

### **Nuevas Advertencias:**

#### **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, cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardiaca aguda, infarto agudo de miocardio), así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea ó vómito severo, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos, la metformina debe suspenderse temporalmente y se recomienda el contacto con un profesional de la salud.

Los médicos deben alertar a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de la acidosis láctica. En caso de sospecha de los síntomas, se debe suspender la metformina y buscar atención médica inmediata.

#### 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 que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 mL / min, metformina está contraindicada, y tiene que ser descontinuada temporalmente en la presencia de condiciones que alteran la función renal.

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.

#### **Pacientes Pediátricos:**

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

#### **Geriátrica:**

Estudios apropiados llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado problemas específicos en la población geriátrica que podrían limitar la utilidad de la metformina en los ancianos. Sin embargo, debido a una posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda que el tratamiento sea iniciado con dosis bajas que sean ajustadas gradualmente, de acuerdo con la depuración renal. No debe usarse dosis máximas. Los pacientes ancianos son más propensos a presentar deterioro de la función renal o enfermedad vascular periférica relacionada con la edad, lo cual puede requerir el ajuste de la dosis o del intervalo de dosificación, o la suspensión del tratamiento cuando sea apropiado.

Su uso requiere chequeo periódico del lactato sanguíneo.

#### Nuevas Precauciones:

- **No administrar a las madres durante la lactancia.**
- **Este producto no es un sustituto de la insulina. No está indicado en el tratamiento del coma diabético ni de la diabetes juvenil.**
- **Se debe advertir al paciente que el uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones dietéticas e higiénicas ordenado por el médico. 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.**
- **Si aparecen manifestaciones de intolerancia gástrica (náuseas, vómito) debe consultar a su médico).**
- **Se recomienda realizar monitoreo regular de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo.**
- **El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con disminución de los niveles séricos de vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda el monitoreo de los niveles de vitamina B12.**
- **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.**

#### 3.1.9.6 VYTORIN®

Expediente : 19951296  
 Radicado : 2016121441 / 2017036322  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 10mg de Simvastatina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipercolesterolemia primaria.

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (c total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (c-ldl), apolipoproteína b (apo b), triglicéridos

(tg), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (c-no hdl), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-hdl) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar fenofibrato a vytorin® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en tg y c-no hdl y aumento en el c-hdl.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh): reducción de los niveles de colesterol total y c-ldl en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hofh. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del ldl).

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria: reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (ec).

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de hiv, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000099 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.9.4 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión 06-2016
- Información para prescribir versión 06-2016

#### Nueva dosificación:

#### Dosificación y administración

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



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Vytorin®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario.

#### Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

#### Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis de Vytorin® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

#### Coadministración con fenofibrato

La dosis de Vytorin® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

#### Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Vytorin® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. La dosis de simvastatina 80 mg aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía.

En esos pacientes Vytorin® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

#### Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

#### Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en niños menores de 10 años de edad.

#### Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

#### Coadministración con otros medicamentos

Vytorin® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin®, las dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de Vytorin® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Vytorin® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

#### Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN).

La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad ( $\geq 65$  años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de VYTORIN® 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de VYTORIN® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con VYTORIN® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada.

La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con VYTORIN® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rhabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077).

Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica  $\geq 10$  veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK  $\geq 5$  y  $< 10$  veces el ULN. La incidencia de rhabdomiólisis fue de 0,1% para Vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rhabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica  $\geq 10$  veces el ULN con evidencia de lesión renal,  $\geq 5$  X ULN y  $< 10$  X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK  $\geq 10.000$  U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rhabdomiólisis fue de 0.2% para Vytorin® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

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

#### Nueva dosificación:

#### Dosificación y administración

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiente estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Vytorin®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario.

#### Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

#### Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis de Vytorin® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

#### Coadministración con fenofibrato

La dosis de Vytorin® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

#### Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Vytorin® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. La dosis de simvastatina 80 mg aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía.

En esos pacientes Vytorin® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

### Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

### Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en niños menores de 10 años de edad.

### Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

### Coadministración con otros medicamentos

Vytorin® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Vytorin®, la dosis de

Vytorin® no debe exceder 10/20 mg/día.

**En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin®, las dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.**

**La seguridad y efectividad de la administración de Vytorin® con fibratos, excepto con**

**fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Vytorin® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.**

#### **Nuevas precauciones y advertencias:**

**Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.**

**La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y**

**no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.**

#### **Miopatía/rabdomiólisis**

**Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN).**

**La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad**

**(≥65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal**

**Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción. En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía**

ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Vytorin® 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con VYTORIN® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada.

La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077).

Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica  $\geq 10$  veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK  $\geq 5$  y  $< 10$  veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica  $\geq 10$  veces el ULN con evidencia de lesión renal,  $\geq 5$  X ULN y  $< 10$  X ULN

sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK  $\geq 10.000$  U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Vytorin® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

### 3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.2.1. TAMSULOSINA CLORHIDRATO SANDOZ® 0.4 MG

Expediente : 19961043  
 Radicado : 2017025097  
 Fecha : 24/02/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Lek Pharmaceuticals D.D

Composición: Cada capsula contiene 0.4mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016015238, para presentar estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad de acuerdo a la resolución 1124 de 2016. Se presentan los estudios No. 40347 y 403478 correspondientes a condiciones de ayuno y condiciones postprandiales respectivamente

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

#### 3.2.2. RELSIS

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

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

Acta No. 12 de 2017 SEMPB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20113399  
 Radicado : 2016111481 / 2017032646  
 Fecha : 10/03/2017  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Almek Laboratories LTD

Composición: Cada cápsula contiene 0.5mg de Fingolimod

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000713 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.2., con el fin de continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

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

### 3.2.3 IBUPROFENO 600 mg

Expediente : 20109150  
 Radicado : 2016067399 / 2017036728  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Pfizer S.A.S  
 Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía



Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.2.5 SIL-NORBORAL

Expediente : 20036175  
 Radicado : 2017008457  
 Fecha : 25/01/2017  
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.  
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Clorhidrato de Metformina + 5mg de Glimepirida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.2.6 ENDOL® SR 40mg

Expediente : 20031937  
 Radicado : 2016173063  
 Fecha : 01/12/2016  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidodona Clorhidrato 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación Prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxiconona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

### 3.2.7 ENDOL® SR 20 MG

Expediente : 20036387  
 Radicado : 2016173053  
 Fecha : 01/12/2016  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxiconona Clorhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxiconona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

### 3.2.8 ENDOL® SR 10 MG

Expediente : 20036388  
 Radicado : 2016173024  
 Fecha : 01/12/2016  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxiconona Clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del producto de la referencia.

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

**3.2.9. DOLENCAR 75 mg CÁPSULAS DURAS  
DOLENCAR 150 mg CÁPSULAS DURAS  
DOLENCAR 300 mg CÁPSULAS DURAS**

Expediente : 20107893 / 20107917 / 20107919  
Radicado : 2016063065 / 2016172934  
Fecha : 01/12/2016  
Interesado : Arias Fajardo Abogados

Composición:

Cada capsula dura contiene 75mg de Pregabalina  
Cada capsula dura contiene 150mg de Pregabalina  
Cada capsula dura contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Dolencar pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Epilepsia: la pregabalina se utiliza en el tratamiento de ciertas clases de epilepsia (crisis parciales con o sin generalización secundaria) en adultos. Su medico le recetara pregabalina para tratar la epilepsia cuando su tratamiento actual no controle la enfermedad. Usted debe tomar pregabalinaanadido a su tratamiento actual. Pregabalina no se debe administrar solo, sino que siempre debe utilizarse en combinación con otros tratamientos antiepilépticos.

Trastorno de ansiedad generalizada: Dolencar se utiliza en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los síntomas del TAG son una ansiedad y preocupación excesivas y prolongadas que resultan difíciles de controlar. El TAG también puede producir inquietud o sensación de excitacion o nerviosismo, sentirse fatigado (cansado) fácilmente, tener dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular o alteración del sueño. Esto es diferente del estrés y tensiones de la vida cotidiana.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

**Advertencias:** Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

**Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental**

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de edad avanzada. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

**Efectos relacionados con la visión**

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

**Insuficiencia renal**

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

**Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante**

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

#### Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

#### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

#### Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción

intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

#### Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

#### Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

#### Intolerancia a la lactosa

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012845, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el registro en trámite de Dolencar, adicionalmente solicita la aprobación del inserto allegado mediante Radicado No. 2016172934, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para Pregabalina de 300 mg cápsulas fabricado por Zentiva k.s., Lüleburgaz, Turquía frente al producto de referencia Lyrica de Pfizer.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar los perfiles de disolución para las concentraciones de 75 mg y 150 mg por cuanto no se allegó la validación a los 3 pHs.

### 3.2.10. RABICID 20

Expediente : 20110163  
 Radicado : 2016071743 / 2016187483  
 Fecha : 27/12/2016  
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.  
 Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Rabeprazol sódico.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada.

Indicaciones:

**Curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos**

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) en la curación y el alivio sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (GERD). Para aquellos pacientes que no se han curado luego de 8 semanas de tratamiento, pueden considerarse 8 semanas adicionales de tabletas de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada

**Mantenimiento de la curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos**

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para mantener la curación y la reducción en la tasa de recurrencia de los síntomas de acidez en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (Mantenimiento de GERD). Los estudios controlados no se extienden más allá de 12 meses.

**Tratamiento de los síntomas de GERD en adultos**

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de la acidez diurna y nocturna y de otros síntomas asociados con el GERD en adultos por hasta cuatro semanas.

**Curación de úlceras duodenales en adultos**

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (hasta 4 semanas) en la curación y alivio sintomático de úlceras duodenales. La mayoría de los pacientes sanan dentro de 4 semanas.

**Erradicación de Helicobacter pylori para reducir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales en adultos**

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, en combinación con la amoxicilina y la claritromicina como parte de un régimen de tres medicamentos, es indicado para el tratamiento de pacientes con infección por H. pylori y enfermedad de úlcera duodenal (activa o sufrida en los 5 años anteriores) para erradicar el H. pylori. Se ha demostrado que la erradicación del H. pylori reduce el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal.

En los pacientes en los que fracasa la terapia debe hacerse una prueba de susceptibilidad. Si se demuestra resistencia a la claritromicina o no es posible la prueba de susceptibilidad, debe instituirse una terapia antimicrobiana alternativa.

Tratamiento de condiciones hipersecretorias patológicas en adultos, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a largo plazo de las condiciones hipersecretorias patológicas, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison.

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores por 8 semanas.

Tratamiento de GERD en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica en niños de 1 a 11 años de edad por hasta 12 semanas.

Contraindicaciones: El rabeprazol se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida al rabeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la fórmula. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxis, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial aguda, y urticaria.

Advertencias:

Presencia de malignidad gástrica

La respuesta sintomática a la terapia con rabeprazol no precluye la presencia de malignidad gástrica.

Los pacientes que se recuperaron de GERD fueron tratados por hasta 40 meses con rabeprazol y monitoreados con serias biopsias gástricas. Los pacientes sin infección por H. pylori (221 de 326 pacientes) no tuvieron cambios patológicos clínicamente importantes en la mucosa gástrica. Los pacientes con infección por H. pylori en la línea base (105 de 326 pacientes) tuvieron inflamación leve a moderada en el cuerpo gástrico o inflamación leve en el antro gástrico. Los pacientes con niveles leves de infección o inflamación del cuerpo gástrico tendieron a cambiar a moderada, mientras que aquellos de niveles moderados en la línea base tendieron a seguir estables. Los pacientes con niveles leves de inflamación o infección del antro gástrico tendieron a permanecer estables. En la línea base, el 8% de los pacientes tuvieron atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 15% tuvo atrofia en el antro gástrico. En el punto final, el 15% de los pacientes tuvo atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 11% tuvo atrofia en el antro

gástrico. Aproximadamente el 4% de los pacientes tuvo metaplasia intestinal en algún momento durante el seguimiento, pero no se observaron cambios consistentes.

#### Uso concomitante con warfarina

Las interacciones en estado estable de rabeprazol y warfarina no han sido adecuadamente evaluadas en los pacientes. Ha habido reportes de elevación del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) - INR y tiempo de protrombina en los pacientes que recibieron un inhibidor de la bomba de protones y warfarina concomitantemente. Los incrementos del INR y el tiempo de protrombina pueden ocasionar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados concomitantemente con una bomba inhibidora de protones y warfarina podrían necesitar ser monitoreados por elevaciones en INR y el tiempo de protrombina.

#### Nefritis intersticial aguda

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (PPI por sus siglas en inglés) incluyendo el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con PPI y se atribuye generalmente a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Debe discontinuarse el uso del rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

#### Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B-12)

El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de ácidos por un largo período de tiempo (más de 3 años por ejemplo) puede ocasionar la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo o aclohidria. Se ha reportado la ocurrencia de raros casos de deficiencia de cianocobalamina en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si son observados los síntomas clínicos consistentes con déficit de cianocobalamina.

#### Diarrea asociada al clostridium difficile

Estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con PPI, como el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada puede asociarse con un riesgo elevado de diarrea asociada al Clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse para diarrea que no mejora. Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Se ha reportado diarrea asociada al Clostridium difficile (CDAD) con el uso de todos los agentes antibacteriales.

#### Fractura ósea

Varios estudios observacionales en adultos publicados sugieran que la terapia con PPI puede estar asociada con un incremento en el riesgo por fracturas de cadera, muñeca o espina relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se incrementó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como múltiples dosis diarias, y una terapia con PPI

prolongada (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados de acuerdo a lo establecido por las directrices de tratamiento establecidas.

### Hipomagnesemia

La hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con PPI por lo menos por 3 meses, o un año en la mayoría de los casos. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmia, y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere reposición del magnesio y discontinuación del PPI. Para pacientes a los que les espera un tratamiento prolongado o que toman PPI con medicamentos tales como digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (diuréticos por ejemplo), los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del tratamiento con PPI y periódicamente.

Uso concomitante de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada con metotrexato  
La literatura sugiere que el uso concomitante de los PPI con metotrexato (primordialmente en altas dosis; ver información de prescripción del metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, posiblemente ocasionando toxicidades por metotrexato. Cuando se administren altas dosis de metotrexato, debe considerarse un retiro temporal de los PPI en algunos pacientes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014455 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Rabeprazol Sódico Tabletas de Liberación Retardada por 20 mg (RABICID 20) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., india; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016187483

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto Rabicid 20mg frente al producto de referencia AcipHex® Tabletas 20 mg, por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria referente a lo solicitado con la preparación de la solución del estándar interno y no hay soporte que evidencie que el centro donde se realizó el estudio estuviera autorizado en el periodo comprendido entre el 29 de diciembre 2014 y el 05 de abril de 2015

### 3.2.11. FLURESP®

Expediente : 20109772  
 Radicado : 2016067445 / 2017001966  
 Fecha : 10/01/2017  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene Roflumilast 500mcg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC moderado y severo asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Uso concomitante con teofilina. Embarazo y lactancia. Intolerancia a la galactosa o en pacientes con deficiencia parcial o total de lactasa.

Precauciones y advertencias: No debe ser utilizado como medicamento de rescate en el alivio del broncoespasmo, pacientes con infecciones latentes, insuficiencia cardiaca congestiva crónica, pacientes con pérdida de peso, enfermedades inmunológicas (incluyendo infección por HIV), cáncer, uso de inmunosupresores, trastornos psiquiátricos con depresión y tendencia al suicidio, trastornos gastrointestinales sin definición diagnóstica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016013032 emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.13., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos, y estudios de Bioequivalencia del producto Roflumilast 500mcg Tabletas de liberación prolongada versus el producto de referencia. DAXAS, Fabricado por Takeda GmbH.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.13., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el

producto Fluresp, por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria con respecto a la presencia de las señales atípicas que se evidencian en los cromatogramas.

### 3.2.12. IMUDAY

Expediente : 20109807  
 Radicado : 2016067757 / 2017001874  
 Fecha : 10/01/2017  
 Interesado : Aruna Asesores Ltda.  
 Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada Cápsula contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 2016013033 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.14, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

Adicionalmente afirma que la bioequivalencia de las Cápsulas genéricas de mesilato de imatinib 400mg de Cipla, se demostró mediante un estudio farmacocinético crossover de dosis única in vivo (estudio n° 1618) en condiciones postprandiales.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuanto aunque el interesado afirma que el centro que realizó la fase clínica está reconocido/aceptado por Health Canada, FDA y MHRA, no se adjunta el soporte que evidencie dicho reconocimiento durante el periodo de realización del estudio.

### 3.2.13. ABIRASUN

Expediente : 20120942  
 Radicado : 2016183297  
 Fecha : 20/12/2016  
 Interesado : Química Fina S.A.  
 Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

### 3.2.14. FLUTAMIDA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20121572  
 Radicado : 2016187969  
 Fecha : 27/12/2017  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Flutamida

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

### 3.2.15. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG

Expediente : 19934076  
 Radicado : 2017023610  
 Fecha : 22/02/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Novartis Pharma Productions GmbH

Composición: Cada tableta cubierta contiene 360mg de Micofenolato sódico equivalente a Ácido Micofenólico

Forma farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución para proceder con la aprobación de Adición de fabricante para el producto Myfortic® comprimidos gastrorresistentes 360mg.

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

- Allegar los perfiles de disolución comparativos a los 3pHs (1.2, 4.5 y 6.8) de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los datos primarios y los respectivos soportes (mínimo 20%)
- Allegar la transferencia de tecnología de la nueva planta de fabricación.
- Aclarar lo indicado en el párrafo 2 de las conclusiones (folio 76), teniendo en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 establece el cálculo de f2.

### 3.2.16. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG

Expediente : 19934077  
 Radicado : 2017023607  
 Fecha : 22/02/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Novartis Pharma Produktions GmbH

Composición: Cada tableta contiene 180mg de sodio Micofenolato equivalente a Ácido Micofenólico

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de perfiles de Disolución para proceder con la aprobación de adición de fabricante para el producto Myfortic® Comprimidos gastrorresistentes 180 mg.

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

1. **Allegar los perfiles de disolución comparativos a los 3pHs (1.2, 4.5 y 6.8) de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Allegar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los datos primarios y los respectivos soportes (mínimo 20%)**
3. **Allegar la transferencia de tecnología de la nueva planta de fabricación.**
4. **Aclarar lo indicado en el párrafo 2 de las conclusiones (folio 76), teniendo en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 establece el cálculo de f2.**

### 3.2.17. TAMSULOSINA XR 0,4mg

Expediente : 20111463  
 Radicado : 2016086672 / 2017007594  
 Fecha : 24/01/2017  
 Interesado : Procaps S.A.  
 Fabricante : Macleods pharmaceuticals Limited

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. No se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3a4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias:

Durante el tratamiento con Tamsulosina 0.4 mg, al igual que con otros bloqueantes alfa-1, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento, lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina 0,4 mg se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Se debe encarar con precaución este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de < 10 ml/min) ya que no se ha estudiado en estos pacientes. En algunos casos en pacientes

tratados con tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS [Intraoperative Floppy Iris Syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas y glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa, pero el beneficio aún no se ha determinado. También se ha informado la presencia de IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto tomar las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía. Se debe tener prudencia al combinar clorhidrato de tamsulosina con los inhibidores moderados del CYP3A4, como eritromicina

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014871 emitido mediante Acta No. 26 de 2016, con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

### 3.2.18. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065  
 Radicado : 2016184061  
 Fecha : 20/12/2017  
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.  
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro), adicionalmente solicita la aprobación de inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016184061, para el producto de las referencia.

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

### 3.2.19. GLIVEC® 400 mg COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939438  
 Radicado : 2016187141  
 Fecha : 26/12/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Comprimido con película pelicular

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información que soporta la bioequivalencia que ya fue aprobada por el INVIMA.

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

- **Allegar los perfiles de disolución comparativos a los 3pHs (1.2, 4.5 y 6.8) de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016; allegando los datos primarios a cada pH y de cada lote junto con sus respectiva representación gráfica.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%)**
- **Allegar la transferencia de tecnología de la nueva planta de fabricación.**
- **Dar cumplimiento al numeral 10.6 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Justificar la diferencia de procesos de fabricación entre las dos plantas, tamaño de partícula del molino cribador.**
- **Aclarar si habrá cambios de la planta de Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza. De existir cambios y afectan la farmacocinética del producto, será necesario la presentación de estudios de Bioequivalencia.**

### 3.2.20. CATAPRESAN ® COMPRIMIDOS

Expediente : 20048027

Radicado : 2016175920  
 Fecha : 07/12/2016  
 Fecha C.R : 01/06/2017  
 Interesado : Boehringer Ingelhiem  
 Fabricante : Boehringer Ingelhiem Do Brasil Quimica E Farmaceutica Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 0.15mg de Clonidina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tabletas

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Evaluación de perfiles farmacocinéticos por cambio en proceso de fabricación.

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

### 3.2.21 GLUCOPHAGE 1000 mg TABLETAS

Expediente : 19926882  
 Radicado : 2015128999  
 Fecha : 30/09/2015  
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-ureas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulino dependiente) según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. Y coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)  
 Precoma diabético.

Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o EGFR menor 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.

Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o EGFR menor a 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o EGFR menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o

vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

#### Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un Ph sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

#### Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de cockcroft-gault) o EGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,

Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o EGFR entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.

Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o EGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o EGFR esté por debajo de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o

al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

#### Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

#### Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

#### Otras precauciones:

Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.

Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los

pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la comparación de los perfiles de disolución entre el proceso propuesto y el actual proceso (folios 123, 140 y 157), los cuales fueron allegados con la solicitud de adición de tres nuevos equipos de manufactura y cambio en las especificaciones para los controles en proceso (humedad) y producto terminado.

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

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS QUIMICA

##### 3.3.1 EFFICORT CREMA LIPOFILICA

Expediente : 60032  
Radicado : 2017022102  
Fecha : 20/02/2017  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de Crema contiene 0,127 g de Aceponato de hidrocortisona

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones: Tuberculosis, infecciones bacterianas virales o micóticas de la piel, hipersensibilidad a los componentes. Si desarrolla irritación o sensibilización con el uso de aceponato de hidrocortisona el tratamiento debe suspenderse en pacientes bajo tratamiento topico prolongado se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos sistemicos

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir versión 3.0

#### Nueva dosificación:

##### Adultos

A menos que se prescriba lo contrario, Efficort crema debe aplicarse una a dos veces al día, formando una capa delgada sobre las áreas afectadas de la piel. Para una aplicación razonable, se recomienda aplicar pequeñas cantidades del producto en distintos lugares sobre las superficies afectadas y masajear suavemente hasta que el producto se absorba completamente.

La aplicación debe limitarse a dos veces al día. Un aumento en el número de aplicaciones diarias podría agravar los efectos secundarios sin mejorar la eficacia terapéutica de la preparación.

El tratamiento de grandes áreas o terapia a largo plazo (3 semanas o más) requiere un seguimiento clínico. En cualquier caso, la duración del tratamiento prescrito por el médico debe ser estrictamente observada. Si es necesario, el médico puede prescribir un apósito oclusivo.

En caso de ciertas condiciones dermatológicas (psoriasis, dermatitis), se recomienda retirar el producto gradualmente. Esto puede lograrse reduciendo la frecuencia de aplicación y / o el uso de un corticosteroide más diluido o menos potente.

##### Bebés y niños pequeños

A menos que se indique lo contrario, una aplicación por día es generalmente adecuada. El tratamiento diario continuo debe limitarse a un período corto (aproximadamente una semana). Si se utiliza durante más tiempo, se deben interponer pausas periódicas libres de esteroides.

Los apósitos oclusivos deben ser evitados en lactantes y niños pequeños.

#### Nuevas indicaciones:

- Indicaciones en las que se considera que el tratamiento con corticosteroides es el mejor tratamiento: eczema de contacto, dermatitis atópica, liquenificación.
- Indicaciones en las cuales la terapia de corticosteroide cutánea es uno de los tratamientos habituales: dermatitis por estasis, eczema varicoso, psoriasis, liquen, prurigo no parásito, dishidrosis, liquen escleroso y atrófico genital, granuloma

anular, lupus eritematoso discoide, no microbiano Pustolosis palmoplantar, dermatitis seborreica extra-facial, prurito sintomático por micosis fungoide.

- Indicaciones que requieren tratamiento a corto plazo: picaduras de insectos y prurigo parasitario después del tratamiento etiológico.
- Efficort Crema lipofílica se recomienda para el tratamiento de lesiones crónicas y secas o escamosas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la preparación

- Lesiones ulceradas
- Acné y rosácea
- Condiciones para las que está contraindicado el tratamiento con corticosteroides cutáneos, especialmente infecciones cutáneas de origen bacteriano, viral, fúngico y parasitario, incluso cuando éstas incluyan una respuesta inflamatoria.”

Advertencias y Precauciones Especiales para uso:

El uso prolongado de corticosteroides de alta potencia en la cara puede incrementar una dermatitis inducida por corticosteroides que es paradójicamente sensibilidad a los corticosteroides. Se observa un efecto de rebote en cada interrupción del tratamiento. Entonces se requiere una retirada progresiva, particularmente difícil.

Debido a la posibilidad de absorción de corticosteroides en la circulación general, el tratamiento de grandes áreas o bajo oclusión puede dar lugar a efectos de terapia sistémica con corticosteroides, en particular en el lactante y el niño pequeño. Estos efectos consisten en el síndrome de Cushing y la inhibición del crecimiento: estos efectos adversos desaparecen al interrumpir el tratamiento, pero la retirada brusca puede resultar en insuficiencia suprarrenal aguda.

Es preferible evitar el uso de corticosteroides en el lactante y se debe prestar especial atención a la probabilidad de oclusión espontánea.

En el caso de una infección bacteriana o fúngica de una dermatosis sensible a los corticosteroides, o bien un tratamiento antimicrobiano específico debe preceder al uso del corticosteroide o posiblemente, y sólo en ciertos casos, se puede usar una combinación de corticosteroides más tratamiento específico.

Si ocurre intolerancia local, el tratamiento debe ser interrumpido y la causa investigada.

En caso de aplicación en el párpado, la duración del tratamiento debe ser limitada. La aplicación prolongada expone al paciente al riesgo de ptosis o glaucoma y se puede observar un efecto de rebote.

**Efficort® Crema hidrófila:** Este medicamento puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) porque contiene alcohol estearílico.

**Efficort® Lipophilic Cream:** Este medicamento puede causar reacciones cutáneas porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

**Nuevas reacciones adversas:**

La aplicación cutánea de corticosteroides potentes en grandes áreas (30% de la superficie corporal o más) y / o durante largos períodos (más de 2 semanas) puede conducir a la aparición de los siguientes efectos indeseables: atrofia de la piel, estrias cutis distensas, Piel frágil, acné esteroide, teleangiectasias, foliculitis, hipertrichosis, cambio de pigmentos, dermatitis alérgica de contacto.

Los corticostreoides también pueden dar lugar a dermatitis perioral o crear o agravar la rosácea de la cara. La cicatrización de heridas puede verse afectada en el caso de heridas atónicas, llagas, úlceras en las piernas.

También puede ocurrir una interrupción del eje pituitario-adrenal sobre la captación sistémica del fármaco a través de la piel, particularmente sobre el tratamiento oclusivo de grandes áreas

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Información para prescribir versión 3.0**

**Nueva dosificación:**

**Adultos**

**A menos que se prescriba lo contrario, Efficort crema debe aplicarse una a dos veces al día, formando una capa delgada sobre las áreas afectadas de la piel. Para una aplicación razonable, se recomienda aplicar pequeñas cantidades del producto en distintos lugares sobre las superficies afectadas y masajear suavemente hasta que el producto se absorba completamente.**

La aplicación debe limitarse a dos veces al día. Un aumento en el número de aplicaciones diarias podría agravar los efectos secundarios sin mejorar la eficacia terapéutica de la preparación.

El tratamiento de grandes áreas o terapia a largo plazo (3 semanas o más) requiere un seguimiento clínico. En cualquier caso, la duración del tratamiento prescrito por el médico debe ser estrictamente observada. Si es necesario, el médico puede prescribir un apósito oclusivo.

En caso de ciertas condiciones dermatológicas (psoriasis, dermatitis), se recomienda retirar el producto gradualmente. Esto puede lograrse reduciendo la frecuencia de aplicación y / o el uso de un corticosteroide más diluido o menos potente.

#### Bebés y niños pequeños

A menos que se indique lo contrario, una aplicación por día es generalmente adecuada.

El tratamiento diario continuo debe limitarse a un período corto (aproximadamente una semana). Si se utiliza durante más tiempo, se deben interponer pausas periódicas libres de esteroides.

Los apósitos oclusivos deben ser evitados en lactantes y niños pequeños.

#### Nuevas indicaciones:

- Indicaciones en las que se considera que el tratamiento con corticosteroides es el mejor tratamiento: eczema de contacto, dermatitis atópica, liquenificación.
- Indicaciones en las cuales la terapia de corticoesteroide cutánea es uno de los tratamientos habituales: dermatitis por estasis, eczema varicoso, psoriasis, liquen, prurigo no parásito, dishidrosis, liquen escleroso y atrófico genital, granuloma anular, lupus eritematoso discoide, no microbiano Pustolosis palmoplantar, dermatitis seborreica extra-facial, prurito sintomático por micosis fungoide.
- Indicaciones que requieren tratamiento a corto plazo: picaduras de insectos y prurigo parasitario después del tratamiento etiológico.
- Efficort Crema lipofílica se recomienda para el tratamiento de lesiones crónicas y secas o escamosas.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

### Hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la preparación

- Lesiones ulceradas
- Acné y rosácea
- Condiciones para las que está contraindicado el tratamiento con corticosteroides cutáneos, especialmente infecciones cutáneas de origen bacteriano, viral, fúngico y parasitario, incluso cuando éstas incluyan una respuesta inflamatoria.”

### Advertencias y Precauciones Especiales para uso:

El uso prolongado de corticosteroides de alta potencia en la cara puede incrementar una dermatitis inducida por corticosteroides que es paradójicamente sensibilidad a los corticosteroides. Se observa un efecto de rebote en cada interrupción del tratamiento. Entonces se requiere una retirada progresiva, particularmente difícil.

Debido a la posibilidad de absorción de corticosteroides en la circulación general, el tratamiento de grandes áreas o bajo oclusión puede dar lugar a efectos de terapia sistémica con corticosteroides, en particular en el lactante y el niño pequeño. Estos efectos consisten en el síndrome de Cushing y la inhibición del crecimiento: estos efectos adversos desaparecen al interrumpir el tratamiento, pero la retirada brusca puede resultar en insuficiencia suprarrenal aguda.

Es preferible evitar el uso de corticosteroides en el lactante y se debe prestar especial atención a la probabilidad de oclusión espontánea.

En el caso de una infección bacteriana o fúngica de una dermatosis sensible a los corticosteroides, o bien un tratamiento antimicrobiano específico debe preceder al uso del corticosteroide o posiblemente, y sólo en ciertos casos, se puede usar una combinación de corticosteroides más tratamiento específico.

Si ocurre intolerancia local, el tratamiento debe ser interrumpido y la causa investigada.

En caso de aplicación en el párpado, la duración del tratamiento debe ser limitada. La aplicación prolongada expone al paciente al riesgo de ptosis o glaucoma y se puede observar un efecto de rebote.

**Efficort® Crema hidrófila:** Este medicamento puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) porque contiene alcohol estearílico.

**Efficort® Lipophilic Cream:** Este medicamento puede causar reacciones cutáneas porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

### Nuevas reacciones adversas:

La aplicación cutánea de corticosteroides potentes en grandes áreas (30% de la superficie corporal o más) y / o durante largos períodos (más de 2 semanas) puede conducir a la aparición de los siguientes efectos indeseables: atrofia de la piel, estrias cutis distensas, Piel frágil, acné esteroide, teleangiectasias, foliculitis, hipertrichosis, cambio de pigmentos, dermatitis alérgica de contacto.

Los corticostreoides también pueden dar lugar a dermatitis perioal o crear o agravar la rosácea de la cara. La cicatrización de heridas puede verse afectada en el caso de heridas atónicas, llagas, úlceras en las piernas.

También puede ocurrir una interrupción del eje pituitario-adrenal sobre la captación sistémica del fármaco a través de la piel, particularmente sobre el tratamiento oclusivo de grandes áreas

### 3.3.2 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/DOSIS

Expediente : 19918906  
 Radicado : 2017022896  
 Fecha : 21/02/2017  
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene: Budesonida micronizada 160 µg, fumarato de formoterol dihidratado 4.5 µg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Asma: indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados) en: pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas b2 de acción corta inhalados "según las necesidades" o en pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas b2 de acción prolongada inhalados. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc): tratamiento sintomático de pacientes con epoc severa (vef1 < 50% del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el tratamiento. El tratamiento no debe comenzarse durante una exacerbación. Administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática,

hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica arritmias o insuficiencia cardíaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo qtc. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico, por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima cyp3a4" para el producto de la referencia.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicación.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Asma

Symbicort® no está indicado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de cada uno de los componentes de Symbicort® debe individualizarse y ajustarse en función de la intensidad del asma. Esto debe tomarse en cuenta no sólo al iniciar un tratamiento combinado sino también al ajustar la dosis de mantenimiento. Si un paciente determinado requiere una combinación de dosis que no existe en forma de un inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas beta2 y/o de corticosteroides en inhaladores individuales.

La dosis debe ajustarse al nivel mínimo que permita mantener un control eficaz de los síntomas. El médico o profesional sanitario debe evaluar regularmente al paciente para mantener una dosis óptima de Symbicort®. Una vez que se haya logrado mantener un buen control de los síntomas a largo plazo con la mínima dosis recomendada, la siguiente etapa puede consistir en intentar una monoterapia con un corticosteroide inhalado.

Existen dos posibilidades de tratamiento con Symbicort®:

A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort®: Symbicort® se administra como tratamiento de mantenimiento regular y se utiliza un broncodilatador de acción rápida separado como medicamento de rescate.

B. Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®: Symbicort® se administra como tratamiento de mantenimiento regular y cuando se necesite para aliviar los síntomas.

A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort®

Se debe advertir a los pacientes que deben tener su broncodilatador de acción rápida separado al alcance de la mano en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (mayores de 18 años): de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día. Algunos pacientes pueden necesitar hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años): de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día.

En la práctica normal, una vez que se hayan controlado los síntomas con el régimen de administración de dos veces al día, puede considerarse la administración de Symbicort® una vez al día para ajustar el tratamiento a la dosis mínima eficaz, si el médico considera que se necesita un broncodilatador de acción prolongada en combinación con un corticosteroide inhalado para mantener el control.

Un aumento del uso del broncodilatador de acción rápida separado significa que ha empeorado la enfermedad subyacente y que debe evaluarse nuevamente el tratamiento antiasmático.

Niños (mayores de 6 años): Existe una dosis menor para los niños de 6 a 11 años.

B. Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®

Los pacientes reciben una dosis de mantenimiento diaria de Symbicort®, y administran Symbicort® cuando lo necesiten para aliviar los síntomas. Se debe advertir a los pacientes que siempre deben tener Symbicort® al alcance de la mano como medicamento de rescate.

Este tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort® debe considerarse especialmente en los pacientes que:

- no han conseguido un control adecuado del asma y necesitan dosis frecuentes del medicamento de rescate
- han presentado en el pasado agudizaciones del asma que han requerido una intervención médica.

Es preciso vigilar de cerca los efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que reciben frecuentemente numerosas inhalaciones de Symbicort® según las necesidades.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (a partir de los 12 años): La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día administradas en forma de una inhalación por la mañana y una por la noche, o de 2 inhalaciones por la mañana o la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones. Los pacientes deben recibir una inhalación adicional según las necesidades para aliviar los síntomas. Si éstos persisten después de unos cuantos minutos, debe administrarse otra inhalación, pero sin sobrepasar 6 inhalaciones en una misma ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones; no obstante, puede emplearse una dosis diaria total de hasta 12 inhalaciones durante un periodo limitado. Debe recomendarse estrictamente a los pacientes que reciben más de 8 inhalaciones al día que acudan al médico de manera que puedan reevaluarse su estado y su tratamiento de mantenimiento.

Niños menores de 12 años: No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort® en niños.

Epoc

Dosis recomendadas:

Adultos: 2 inhalaciones dos veces al día.

Información general

Grupos de pacientes especiales: No se requieren ajustes especiales de la dosis en los pacientes de edad avanzada. No se dispone de información sobre el uso de Symbicort® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente por metabolismo hepático, puede preverse un aumento de la exposición en los pacientes con cirrosis hepática severa.

Nuevo grupo etario:

Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®:

Adultos y adolescentes (a partir de los 12 años)

Nuevas indicaciones:

Asma: Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada inhalados) en:

- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados “según las necesidades” ó
- pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de grupo etario**
- **Modificación de indicación.**

**Nueva dosificación:**

**Posología y forma de administración**

**Asma**

**Symbicort® no está indicado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de cada uno de los componentes de Symbicort® debe individualizarse y ajustarse en función de la intensidad del asma. Esto debe tomarse en cuenta no sólo al iniciar un tratamiento combinado sino también al ajustar la dosis de mantenimiento. Si un paciente determinado requiere una combinación de dosis que no existe en forma de un inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas beta2 y/o de corticosteroides en inhaladores individuales.**

**La dosis debe ajustarse al nivel mínimo que permita mantener un control eficaz de los síntomas. El médico o profesional sanitario debe evaluar regularmente al paciente para mantener una dosis óptima de Symbicort®. Una vez que se haya logrado mantener un buen control de los síntomas a largo plazo con la mínima dosis recomendada, la siguiente etapa puede consistir en intentar una monoterapia con un corticosteroide inhalado.**

**Existen dos posibilidades de tratamiento con Symbicort®:**

**A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort®: Symbicort® se administra como tratamiento de mantenimiento regular y se utiliza un broncodilatador de acción rápida separado como medicamento de rescate.**

**B. Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®: Symbicort® se administra como tratamiento de mantenimiento regular y cuando se necesite para aliviar los síntomas.**

### A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort®

Se debe advertir a los pacientes que deben tener su broncodilatador de acción rápida separado al alcance de la mano en todo momento.

Dosis recomendadas:

**Adultos (mayores de 18 años):** de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día. Algunos pacientes pueden necesitar hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

**Adolescentes (de 12 a 17 años):** de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día.

En la práctica normal, una vez que se hayan controlado los síntomas con el régimen de administración de dos veces al día, puede considerarse la administración de Symbicort® una vez al día para ajustar el tratamiento a la dosis mínima eficaz, si el médico considera que se necesita un broncodilatador de acción prolongada en combinación con un corticosteroide inhalado para mantener el control.

Un aumento del uso del broncodilatador de acción rápida separado significa que ha empeorado la enfermedad subyacente y que debe evaluarse nuevamente el tratamiento antiasmático.

**Niños (mayores de 6 años):** Existe una dosis menor para los niños de 6 a 11 años.

### B. Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®

Los pacientes reciben una dosis de mantenimiento diaria de Symbicort®, y administran Symbicort® cuando lo necesiten para aliviar los síntomas. Se debe advertir a los pacientes que siempre deben tener Symbicort® al alcance de la mano como medicamento de rescate.

Este tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort® debe considerarse especialmente en los pacientes que:

- no han conseguido un control adecuado del asma y necesitan dosis frecuentes del medicamento de rescate
- han presentado en el pasado agudizaciones del asma que han requerido una intervención médica.

Es preciso vigilar de cerca los efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que reciben frecuentemente numerosas inhalaciones de Symbicort® según las necesidades.

Dosis recomendadas:

**Adultos y adolescentes (a partir de los 12 años):** La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día administradas en forma de una inhalación por la mañana y una por la noche, o de 2 inhalaciones por la mañana o la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2

inhalaciones. Los pacientes deben recibir una inhalación adicional según las necesidades para aliviar los síntomas. Si éstos persisten después de unos cuantos minutos, debe administrarse otra inhalación, pero sin sobrepasar 6 inhalaciones en una misma ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones; no obstante, puede emplearse una dosis diaria total de hasta 12 inhalaciones durante un periodo limitado. Debe recomendarse estrictamente a los pacientes que reciben más de 8 inhalaciones al día que acudan al médico de manera que puedan reevaluarse su estado y su tratamiento de mantenimiento.

**Niños menores de 12 años:** No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort® en niños.

**Epoc**

**Dosis recomendadas:**

**Adultos:** 2 inhalaciones dos veces al día.

**Información general**

**Grupos de pacientes especiales:** No se requieren ajustes especiales de la dosis en los pacientes de edad avanzada. No se dispone de información sobre el uso de Symbicort® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente por metabolismo hepático, puede preverse un aumento de la exposición en los pacientes con cirrosis hepática severa.

**Nuevo grupo etario:**

**Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®:**  
Adultos y adolescentes (a partir de los 12 años)

**Nuevas indicaciones:**

**Asma:** Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada inhalados) en:

- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados “según las necesidades” ó
- pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada inhalados.

**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** Indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

### 3.3.3 VERSATIS® 5% PARCHES

Expediente : 19982562  
 Radicado : 2017031255  
 Fecha : 08/03/2017  
 Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada parche contiene 0.7g de Lidocaina

Forma farmacéutica: Parche transdérmico medicado

Indicaciones: Tratamiento del dolor neuropático asociado con infección previa de herpes zoster (neuralgia post-herpética).

Tratamiento del dolor neuropático localizado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. El parche está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales del tipo de las amidas por ejemplo bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína. No se debe aplicar el parche a la piel inflamada o con lesión, como por ejemplo en lesiones de herpes zóster activo, dermatitis atópica o en heridas. Precauciones y advertencias: "el parche no se debe aplicar a las membranas mucosas. Se deberá evitar el contacto del parche con los ojos. El parche contiene propilenglicol que puede producir irritación cutánea. También contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Se debe utilizar con precaución el parche en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0
- Información para prescribir versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0

Nuevas indicaciones:  
Tratamiento del dolor neuropático localizado.

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

Nuevas indicaciones:

**Tratamiento del dolor neuropático localizado de leve a moderado.**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación del presente concepto.**

### 3.3.4 ACTILYSE 50 mg AMPOLLAS

Expediente : 33103  
Radicado : 2017028908  
Fecha : 03/03/2017  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición: Cada ampolla contiene 50mg de Alteplase (activador tisular del plasminogeno humano recombinante)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Fibrinolítico util en el tratamiento del infarto del miocardio. Tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular isquemico agudo y trombosis vascular periferica.

Contraindicaciones: Diatesis hemorragica, hemorragia interna manifiesta o reciente, hemorragia cerebral, intervencion intracerebral o intraespinal reciente (dos meses) traumas o intervenciones recientes, hipertension grave no controlada, endocarditis bacteriana, pancreatitis aguda, embarazo y niños. Administrese con precaucion en pacientes con disfunción hepatica grave. Administración concomitante con anticoagulantes.

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

- Modificación de indicaciones.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20170126 de 26/Enero/2017
- Información para prescribir versión 20170126 de 26/Enero/2017

#### Nuevas indicaciones:

- Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio,
- Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica,
- Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

En general, para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes.

Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3).
- antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- hipertensión arterial severa no controlada.
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.

- neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>.
- presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia <50 o >400 mg/dl.

Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad.

#### Advertencias y precauciones especiales

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación del producto de acuerdo a las indicaciones.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de Actilyse® haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

### Hipersensibilidad

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de Actilyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de Actilyse® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con Actilyse® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante.

### Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con Actilyse® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con Actilyse®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con Actilyse®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la

infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de Actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con Actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de Actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg
  - edad avanzada, lo cual quede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral.
- Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- demora en el inicio del tratamiento
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con ACTILYSE®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplasa/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.
- los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de Actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 mg/dl o >400 mg/dl no deben ser tratados con Actilyse®.

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplasa.

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de Actilyse® en los niños

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 20170126 de 26/Enero/2017**
- **Información para prescribir versión 20170126 de 26/Enero/2017**

**Nuevas indicaciones:**

- **Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio,**
- **Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica,**

## - Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

En general, para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes.

Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3).
- antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- hipertensión arterial severa no controlada.
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.

- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>.
- presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia <50 o >400 mg/dl.

Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad.

### Advertencias y precauciones especiales

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación del producto de acuerdo a las indicaciones.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de

**Actilyse®** haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

### Hipersensibilidad

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de Actilyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de Actilyse® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con Actilyse® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante.

### Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con Actilyse® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con Actilyse®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con Actilyse®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de Actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con Actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de Actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg
- edad avanzada, lo cual quede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

#### Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

#### Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

#### Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- demora en el inicio del tratamiento
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con Actilyse®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplasa/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.
- los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de Actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

**El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.**

**En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con Actilyse®.**

**Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con Actilyse®.**

**Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.**

**En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 mg/dl o >400 mg/dl no deben ser tratados con Actilyse®.**

**La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplasa.**

**Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de Actilyse® en los niños**

### 3.3.5. STRATTERA ® 4mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20081604  
 Radicado : 2017036213  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición: Cada mL contiene 4mg de Atomoxetina Clorhidrato 4.6mg equivalente a Atomoxetina

Forma farmacéutica: Solució oral

Indicaciones: Tratamiento de hiperactividad y desordenes de atención

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con imaos. El tratamiento con imaos no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina. Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis. Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus. Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma.

Precauciones y Advertencias: priapismo: se han notificado casos de priapismo con frecuencia considerada como raros que puede presentarse en niños y adultos, puede ser severo y requerir atención médica inmediata.

#### Comportamiento suicida

Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los pacientes que están siendo tratados de tdah debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

#### Muerte súbita y anomalías cardíacas preexistentes:

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

#### Efectos cardiovasculares:

Atomoxetia puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la presión arterial (media < 5 mm hg).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en tdah muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y presión arterial (15-20 mmhg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos muestra que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica. Como resultado de estos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la presión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo qt congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo qt.

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los

pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o presión arterial.

#### Efectos cerebrovasculares:

En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la presión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.

#### Efectos hepáticos:

Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia.

También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con strattera® y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.

#### Síntomas psicóticos o maníacos:

Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. Alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía pueden ser causados por la administración de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de la atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que strattera® cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.

#### Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional:

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con strattera® frente a aquellos tratados con placebo. La labilidad emocional se observó con más frecuencia en ensayos clínicos con niños tratados con strattera® que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

#### Posibles acontecimientos alérgicos

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

#### Convulsiones:

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

**Crecimiento y desarrollo:**

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorear en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo.

Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de la atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

**Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics:**

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con tdah y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con tdah y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con tdah y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Post-comercialización se han notificado casos raros de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina.

Los pacientes tratados de tdah con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

**Niños menores de 6 años:**

Strattera® no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

### Otros usos terapéuticos

Strattera® no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que tdah no está presente, dado que los resultados de las ensayos clínicos efectuados en adultos no mostraron efecto comparado con placebo.

Strattera® solución oral contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS15AUG15 PTC v5.0(10Mar2017).
- Información para prescribir versión CDS15AUG15 PTC v5.0(10Mar2017).

### Nueva dosificación:

Strattera® puede administrarse como una dosis única por la mañana. Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (inadecuada tolerabilidad [p. ej. náuseas o somnolencia] o eficacia) cuando estén tomando una única dosis de Strattera®, podrían beneficiarse de una pauta posológica de dos veces al día, en dosis divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.

### Población pediátrica

Posología para niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:

El tratamiento con Strattera® se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de atomoxetina). No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg. En algunos casos podría ser apropiado continuar el tratamiento hasta la edad adulta.

Para facilitar la dosificación, Strattera® solución oral irá acompañado de un dispositivo de dosificación oral que se compone de una jeringa para dosificación oral de 10 mL graduada en fracciones de 1 mL y un adaptador a presión del frasco.

Posología para niños/adolescentes con más de 70 kg de peso:

El tratamiento con Strattera® se debe iniciar con una dosis diaria total de 40 mg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de

acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de 80 mg. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 80 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg.

#### Población adulta

El tratamiento con Strattera® se debe iniciar con una dosis diaria total de 40 mg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento diaria recomendada es de 80 mg a 100 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg.

#### Nuevas indicaciones:

Strattera® está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH, tales como pediatras, psiquiatras infantiles o psiquiatras. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios actuales del Manual DSM o las directrices incluidas en CIE.

En los adultos, debería confirmarse la presencia de síntomas de TDAH ya existentes en la infancia. Sería deseable que fueran corroborados por una tercera parte y no debería iniciarse el tratamiento con Strattera® cuando los síntomas del TDAH en la infancia sean dudosos. No puede hacerse un diagnóstico basándose solamente en la presencia de uno o más síntomas de TDAH. Los pacientes deberían tener TDAH al menos de gravedad moderada según el juicio clínico, demostrado al menos por un deterioro funcional moderado en 2 o más ámbitos (por ejemplo, social, académico y/o laboral), afectando a varios aspectos de la vida de la persona.

#### Información adicional sobre el uso seguro del producto:

Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales, y está destinado a estabilizar a los pacientes con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado.

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los pacientes con este síndrome y la decisión de utilizar el medicamento deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas y trastorno del paciente, en relación con su edad y persistencia de los síntomas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión CDS15AUG15 PTC v5.0(10Mar2017).**
- **Información para prescribir versión CDS15AUG15 PTC v5.0(10Mar2017).**

**Nueva dosificación:**

**Strattera®** puede administrarse como una dosis única por la mañana. Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (inadecuada tolerabilidad [p. ej. náuseas o somnolencia] o eficacia) cuando estén tomando una única dosis de **Strattera®**, podrían beneficiarse de una pauta posológica de dos veces al día, en dosis divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.

**Población pediátrica**

**Posología para niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:**

El tratamiento con **Strattera®** se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de atomoxetina). No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg. En algunos casos podría ser apropiado continuar el tratamiento hasta la edad adulta.

Para facilitar la dosificación, **Strattera®** solución oral irá acompañado de un dispositivo de dosificación oral que se compone de una jeringa para dosificación oral de 10 mL graduada en fracciones de 1 mL y un adaptador a presión del frasco.

**Posología para niños/adolescentes con más de 70 kg de peso:**

El tratamiento con **Strattera®** se debe iniciar con una dosis diaria total de 40 mg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de 80 mg. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 80 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg.

### **Población adulta**

El tratamiento con **Strattera®** se debe iniciar con una dosis diaria total de 40 mg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento diaria recomendada es de 80 mg a 100 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg

### **Nuevas indicaciones:**

**Strattera®** está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH, tales como pediatras, psiquiatras infantiles o psiquiatras. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios actuales del Manual DSM o las directrices incluidas en CIE.

En los adultos, debería confirmarse la presencia de síntomas de TDAH ya existentes en la infancia. Sería deseable que fueran corroborados por una tercera parte y no debería iniciarse el tratamiento con **Strattera®** cuando los síntomas del TDAH en la infancia sean dudosos. No puede hacerse un diagnóstico basándose solamente en la presencia de uno o más síntomas de TDAH. Los pacientes deberían tener TDAH al menos de gravedad moderada según el juicio clínico, demostrado al menos por un deterioro funcional moderado en 2 o más ámbitos (por ejemplo, social, académico y/o laboral), afectando a varios aspectos de la vida de la persona.

### **Información adicional sobre el uso seguro del producto:**

Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales, y está destinado a estabilizar a los pacientes con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado.

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los pacientes con este síndrome y la decisión de utilizar el medicamento deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas y trastorno del paciente, en relación con su edad y persistencia de los síntomas.

### 3.3.6 PEDIALYTE®30MEQ CON ZN

Expediente : 20060505  
 Radicado : 2017035905  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada 10mL contienen:

176.8 mg de cloruro de Sodio  
 108.2 mg de citrato de Potasio Monohidratado  
 2.1 mg de gluconato de zinc  
 1.78 mg de glucosa monohidratada equivalente a 1,618g de glucosa anhidra

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Pedialyte® 30 meq con zinc está indicado para prevención temprana de la deshidratación leve por pérdida de líquidos y electrolitos. Pedialyte® 30 meq contiene zinc para ayudar a reponer tempranamente el zinc eliminado durante la pérdida de electrolitos y agua

Contraindicaciones: No usar en pacientes con diarrea severa, vómito intratable, íleo adinámico, insuficiencia renal, obstrucción intestinal, perforación intestinal o deshidratación moderada a severa. Pedialyte 30 con zinc no se recomienda como única fuente de zinc.

Precauciones y advertencias: no lo consuma si el sello protector está roto. Una vez abierto el envase, consúmase el contenido dentro de las 24 horas siguientes y deséchese el sobrante. Durante el embarazo o período de lactancia consulte a su médico.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de indicaciones.

Nueva dosificación:

Dosificación y grupo etario: Para niños menores de 1 año, consulte a su médico. Para niños de 1 año, mayores de 1 año y adultos inicie con tomas frecuentes (50 -200 ml) cada 15 a 20 minutos, incrementando el tamaño de la porción como sea tolerado. Una

hidratación apropiada generalmente se consigue tomando de 1 a 2 litros al día. En casos de deshidratación por condiciones médicas siga las recomendaciones del médico tratante.

Nuevo grupo etario:

Niños menores de un año, niños mayores de 1 año y adultos

Nuevas indicaciones:

Está indicado en la prevención y tratamiento de la deshidratación por pérdidas de líquidos y electrolitos de composición similar al Pedialyte 30 mEq con zinc, como las causadas por: exposición a altas temperaturas y calor excesivo, actividad y ejercicio físico vigoroso, sudoración profusa y algunas condiciones médicas donde está alterado el balance hidroelectrolítico, como hiperventilación, quimioterapia, diálisis, fiebre, quemaduras o diuresis excesiva. Contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido por sudor y orina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que el interesado se debe ajustar a las indicaciones del Registro Sanitario, dado que las indicaciones solicitadas desvirtúan las características terapéuticas del producto.

### 3.3.7 NAPROXENO SÓDICO 241 mg + ACETAMINOFÉN 250 mg

Expediente : 20106866  
 Radicado : 2017037089  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada capsula contiene 241 mg de naproxeno sódico + 250 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones:

- Antipirético
- Analgésico indicado en el tratamiento del dolor leve a moderado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes.
- Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES
- Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, desordenes de la coagulación, Enfermedad Cardiovascular, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

- Disfunción hepática moderada o severa.
- No administrar durante el tercer trimestre del embarazo y lactancia-
- En insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). En insuficiencia hepática moderada, se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

Nuevas indicaciones:  
Analgésico – Antipirético

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas indicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

**Analgésico – Antipirético**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adicionar en contraindicaciones: Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

### 3.3.8. OPSUMIT®

Expediente : 20073590  
Radicado : 2016020007 / 2016142981  
Fecha : 10/10/2016  
Interesado : Biotoscana S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10mg de Macitentan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria sintomática clase funcional II a III de la OMS.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de

las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal. Precauciones y advertencias: función hepática: las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (eras). No se debe iniciar opsumit® en pacientes con transaminasas elevadas (> 3 x LSN) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con opsumit® no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina > 2 x LSN, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender opsumit®. El reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda consultar un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: al igual que con otras eras, el tratamiento con opsumit® puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han reportado con opsumit® y otras eras casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. No se recomienda el inicio de opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente. Enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO): se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra opsumit® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada. Función renal: los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con opsumit®. Por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia con el uso de opsumit® en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de opsumit® no se recomienda en estos pacientes. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, drogas y toxinas: existe una experiencia limitada del uso de opsumit® en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH, los medicamentos y toxinas. Fertilidad masculina: se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido. Uso concomitante con otros medicamentos -excipientes: opsumit® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp-lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar opsumit. Embarazo y período de lactancia: opsumit está

contraindicado durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de opsumit en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007647, emitido mediante Acta No. 10 de 2016, numeral 3.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Enero 2016

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS, idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.

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

### 3.3.9 FASLODEX® 250 mg/5mL

Expediente : 19955642  
 Radicado : 2016189501 / 2017022099  
 Fecha : 20/02/2017  
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa pre llenada por 5 mL contiene 250mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembólicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Clave: 3-2016 Fecha de preparación de la versión: Diciembre de 2016
- Inserto: Fuente: Doc ID-003475268 Versión 2.0, Fecha: 12 Octubre 2016

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad:

- No tratadas previamente con terapia endocrina
- Tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasa), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los estudios clínicos en curso, son aún inmaduros para obtener información suficiente sobre el tiempo de sobrevida global obtenida con el producto de la referencia. Por consiguiente, la Sala solicita al interesado allegar información con mayor tiempo de seguimiento que permita establecer de una manera más precisa la valoración del balance de efectividad y seguridad del producto.

### 3.3.10. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507  
 Radicado : 2016103238  
 Fecha : 29/07/2016  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratógenos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata. Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1 ANTITUSIVOS QUE CONTIENEN OPIOIDES

Radicado : 17046981  
 Fecha : 04/05/2017  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente con respecto al uso de antitusivos que contienen opiodes y riesgo de desarrollar dependencia a estos.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 02 de Septiembre de 2009 la agencia de Reino Unido MHRA publico una carta dirigida a los profesionales de la salud donde hace referencia a las nuevas advertencias y controles más estrictos para la venta libre de medicamentos que contienen codeína o dihidrocodeína para disminuir el riesgo de uso excesivo y adición a estos medicamentos, de acuerdo con las advertencias de la Comisión de Medicamentos Humanos (CMH).

Se recomendó que los productos que contengan alguno de los principios activos antes citados, se usen para el manejo del dolor moderado de acuerdo a las indicaciones para la venta libre. Además el uso por cortos periodos de este tipo de medicamentos (No más de tres días) para evitar el riesgo de acción. El comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) considero el riesgo de adición a la codeína y la dihidrocodeína en 2005. La retroalimentación de los grupos de pacientes ha indicado que las advertencias existentes de los riesgos de la adicción y el dolor de cabeza por uso excesivo no han demostrado ser eficaces.

Adicionalmente la CHM ha fortalecido aún más su asesoramiento para recomendar que:

- Las advertencias en las etiquetas y folletos de los medicamentos que contienen codeína o dihidrocodeína deben aclararse y reforzarse.
- Los paquetes de tabletas deben restringirse a 32.
- Se eliminaran todas las indicaciones como resfriados, gripa, tos y dolor de garganta además de los dolores leves.
- Las etiquetas indicaran son para uso de corto plazo (hasta 3 días) para el tratamiento de dolor agudo o moderado y que estos productos pueden causar adicción o dolor de cabeza si se usan de manera excesiva.
- Las etiquetas deben contener información sobre los signos de la adicción.

La dependencia constituye un estado de adaptación manifestado por un síndrome de abstinencia específico para el receptor/clase farmacológica y que es ocasionado por la interrupción de la exposición al fármaco por la administración de un antagonista (naloxona).

El síndrome de abstinencia se caracteriza por la aparición de signos exagerados de activación celular. En el sistema nervioso central, se han reportado incremento de la adenilciclasa, liberación de aminoácidos y citosinas excitadores, activación de la microglia y astrocitos e inicios de procesos de apoptosis. Tales índices de excitabilidad excesiva pueden observarse en plexos periféricos, como en el tubo digestivo y en los ganglios autónomos. Al nivel de sistemas orgánicos, el síndrome de abstinencia se manifiesta por estímulos somatomotores y autonómicos significativos dados por agitación, hiperanalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, dilatación pupilar y liberación de prácticamente todas las hormonas hipofisarias y de la medula suprarrenal) y por síntomas afectivos como disforia, ansiedad y depresión. Estos fenómenos se consideran muy agresivos y motivan a la persona que consume el fármaco o droga para realizar esfuerzos más intensos para evitar la abstinencia.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia después de revisar las contraindicaciones y advertencias de los antitusivos con registro vigente en el INVIMA, se encontró que solo están aprobados como antitusivos los medicamentos que contienen dihidrocodeína, por tal motivo recomienda incluir dentro de las advertencias:

- Riesgo de adicción ante el uso de dihidrocodeína por periodos prolongados.
- Consultar con su médico tratante si al suspender el medicamento presenta síntomas como: taquicardia, ansiedad, insomnio, sudoración, inquietud o irritabilidad.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo antitusivos que contienen opiodes, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

#### Advertencias y precauciones:

- **Riesgo de adicción ante el uso de dihidrocodeína por periodos prolongados.**
- **Consultar con su médico tratante si al suspender el medicamento presenta síntomas como: taquicardia, ansiedad, insomnio, sudoración, inquietud o irritabilidad.**

### 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. ETANERCEPT

Expediente : 20101684/  
 Radicado : 2015149648/2016060073/2016138920  
 Fecha : 30/09/2016  
 Fecha C.R. : 09/02/2017  
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016036884 del 20 de septiembre de 2016, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Revocar en su totalidad la resolución No. 2016036884, por la cual “se niega la solicitud de concesión de Evaluación Farmacológica, para el producto ETANERCEPT, a favor de Willow Pharma S.A.S., y se niega el inserto” dado que, a diferencia de lo que manifiesta el despacho se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos manifestados en el auto No. 2016002906. Como consecuencia de lo anterior, solicitamos a la Sra. Directora, Dra. LUZ ELENA FRANCO, proceder a aprobar la solicitud de evaluación farmacológica.
2. Invocando los principios de eficacia de los derechos de los administrados, eficiencia en el desarrollo de la función administrativa y de primacía de las normas sustanciales sobre las disposiciones adjetivas, comedidamente solicitamos al despacho declarar, con base en las aclaraciones formuladas en este memorial, que se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos realizados por esta dirección mediante auto 2016002906, circunstancia que hace merecedora de aprobación, de los estudios de evaluación farmacológica

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

#### 3.8.2. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856  
 Radicado : 2016068419  
 Fecha : 22/12/2016  
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016049821 del 25 de noviembre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Las estatinas son el fármaco de elección y la piedra angular en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, considerándose que los efectos pleitrópicos de las mismas se consigue solo con tratamiento intensivo (Dosis Altas), y que la atorvastatina en dosis de 40 a 80mg es una de las dos estatinas recomendadas para terapia intensiva
- La dosificación de atorvastatina 40mg + EPA y DHA 1g en una sola cápsula permite administrar una dosis de estatina adecuada para la terapia intensiva en pacientes con RCV alto que requieran reducción >50% de LDLc con la dosis recomendada de omega-3 para el manejo en prevención secundaria de la ECV y permitirá alcanzar el máximo beneficio de cada uno de sus componentes.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016049281 del 25 de noviembre de 2016 y en su defecto aprobar la solicitud de Evaluación farmacológica solicitada.

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

### 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

#### 3.10.1. RADICADO 17028259

Fecha : 10/03/2017  
Interesado : Tecnoquímicas

El interesado presenta la Sala de Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el siguiente planteamiento:

Tenemos un desarrollo de Ketoprofeno liberación prolongada en cápsula por 150mg, libera 75mg de forma inmediata y 75mg en forma prolongada similar al Bi-profenid de Sanofi-Aventis. Como Ketoprofeno es una molécula con más de 40 años de uso, nos encontramos el innovador de este producto. Nuestro desarrollo es similar a la tecnología de liberación usada por Biprofenid, con los mismos perfiles de liberación in vitro. Como este Bi-profenid ya está aprobado en Colombia.

- ¿Podemos hacer el estudio de bioequivalencia comparativa contra ellos?

- En caso contrario ¿contra qué producto de referencia que tenga igual concentración y forma de liberación nos sugieren? Los que hemos encontrado de Mylan tienen 100mg o 200mg.

**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.

### 3.10.2. RADIESSE

Radicado : 17011118  
 Fecha : 01/02/2017  
 Interesado : Raisbeck & Castro S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada mediante el presente derecho de petición para reconsiderar el concepto emitido en el numeral 3.11.2 del Acta No. 24 primera parte de 2016 y se emita un nuevo concepto en el sentido de establecer si el producto Radiesse (+) Lidocaine es considerado como medicamento. Adicionalmente, en caso de que este producto no sea considerado medicamento se solicita la devolución de trámite a la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, para dar continuidad al trámite de solicitud de Registro Sanitario bajo radicado inicial No. 2016043382.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que la lidocaína tiene efecto farmacológico en el preparado, aunque sea para controlar el dolor local y facilitar el procedimiento, no puede ignorarse que ejerce una acción farmacológica, lo que clasifica el producto como medicamento, por tanto se ratifica el concepto del Acta No. 24 de 2016, numeral 3.11.2.

### 3.10.3. 17041963

Fecha : 20/04/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se entregue respuesta completa sobre los derechos de petición con radicados No. 16138284 / 16138278 / 16138271 y que se responda a las siguientes preguntas:

- Producto Reditux:

- Se responda si el producto tiene estudios fase III que permitan obtener conclusiones relacionadas con comparabilidad que sean epidemiológicamente válidas. Adicionalmente, solicita informar en donde se encuentra publicada la información de los estudios y sus resultados.
  - Se responda si los endpoints presentados en estos estudios tienen validez.
  - Se responda si los tamaños muestrales presentados en el estudio clínico fase III poseen el suficiente poder estadístico para hallar diferencias que impacten significativamente a la supervivencia global.
- Producto Iximab:
    - Se responda si el producto tiene estudios Fase III que permitan obtener conclusiones relacionadas con comparabilidad que sean epidemiológicamente válidas.
    - Se responda si los endpoints presentados en este estudio tienen validez.
    - Se responda si los tamaños muestrales presentados en el estudio clínico fase III poseen el suficiente poder estadístico para hallar diferencias que impacten significativamente a la supervivencia global.
    - Se relacione la población incluida en el estudio clínico fase III.
  - Producto Maball
    - Se responda si el producto tiene estudios Fase III que permitan obtener conclusiones relacionadas con comparabilidad que sean epidemiológicamente válidas.
    - Se responda si los endpoints presentados en este estudio tienen validez.
    - Se responda si los tamaños muestrales presentados en el estudio clínico fase III poseen el suficiente poder estadístico para hallar diferencias que impacten significativamente a la supervivencia global.
    - Se relacione la población incluida en el estudio clínico fase III.

**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.

**3.10.4. 17044436**

Fecha : 25/04/2017  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Informar las acciones implementadas por el INVIMA para aplicar el principio reiterado en múltiples ocasiones por la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos para productos de venta sin fórmula médica con base en principios activos como el acetaminofén: “Los consumidores deben tener acceso o estar expuestos únicamente a la dosis mínima efectiva en un medicamento”
- ¿Cuándo se implementaron o se van a implementar medidas similares respecto a la restricción de dosis para los medicamentos de venta sin fórmula médica que se encuentran actualmente comercializados cuya posología o concentración no se ajusta a dicho criterio? Nos referimos a los llamados a revisión de oficio, requerimiento de ajuste de dosis, reformulación, entre otras medidas.
- ¿Cuál fue el criterio que primó para aplicar esta medida inicialmente en el acetaminofén? Esta pregunta se realiza considerando que en el mercado existen otros productos como los AINES con:
  - o Principios activos que tienen una más alta incidencia y mayor intensidad de efectos adversos.
  - o Mayor interacción entre medicamentos
  - o Medicamentos que tienen incluso el doble de concentración por forma farmacéutica o posología frente a la dosis mínima efectiva.
- ¿Cuál fue el criterio basado en la evidencia para determinar frente a un informe de seguridad, que medida procedente para una de las moléculas de venta como OTC (Ibuprofeno) se debería ampliar la información de seguridad y en otro caso como en acetaminofén, la acción correspondiente era reducir la posología y limitar la concentración por forma farmacéutica?

Adicionalmente se solicita que:

- Se requiera a los demás medicamentos de venta sin prescripción médica (analgésicos, antigripales, etc.) cumplir con el mismo principio que el INVIMA ha requerido para el acetaminofén: “Los consumidores deben tener acceso o estar expuestos únicamente a la dosis mínima efectiva de un medicamento”
- El INVIMA actué de tal manera que se garantice equidad en el manejo de los requerimientos hacia los medicamentos OTC, a fin de que, si así lo ha considerado la institución, no se ponga en riesgo la salud de los consumidores por el uso de dosis superiores a la mínima eficaz.

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

### 3.11. CONSULTAS

#### 3.11.1. DENG VAXIA

Expediente : 20117422  
 Radicado : 17041341 / 17042201  
 Fecha : 19/04/2017  
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la resolución No. 2017010379, emitida por el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.3.5, de acuerdo con los siguientes puntos:

- Aclarar si la información allegada en la Evaluación Farmacológica cumple con cada uno de los requerimientos emitidos en el punto 2 del Acta No. 15 de 2016, y resolución 201642250 de 12 de Octubre de 2016.
- Si un estudio PASS (Post Authorization Safety Study) que evalúa la seguridad de la vacuna en vida real, y que implica un programa masivo de implementación para obtener información confiable, satisface el requerimiento. Adicionalmente solicita se enumeren los detalles pertinentes en cuanto a expectativas de los objetivos (preguntas de investigación) requeridos para el diseño del protocolo que permita evaluar la viabilidad del mismo.
- Se aclare qué información adicional es requerida para la ampliación del grupo etario.

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

#### 3.11.2. LUTECIO 177

Radicado : 17045233  
 Fecha : 28/04/2017  
 Interesado : Pronuclear S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información complementaria de soporte para la exclusión del producto de la referencia del listado de Medicamentos Vitales No Disponibles con la entrada en vigencia del registro sanitario No. INVIMA 2016M-0017421 del producto Lutapol®.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud ya fue resuelta Mediante concepto emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral numeral 3.11.1.

### 3.11.3. FIBRINOGENO HUMANO

Radicado : 17039743  
 Fecha : 11/04/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que sea excluido del listado de Medicamentos Vitales No Disponibles el producto de la referencia, teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- Mediante resolución No. 2016022013 del 14 de junio de 2016 el INVIMA concedió registro sanitario No. INVIMA 2016M-0017102, expediente No. 20094324 para el producto Clottafact® 1.5g /100mL polvo y disolvente para soluciones inyectable, Cada vial con polvo liofilizado tiene: Fibrinógeno humano 1.5g.
- Laboratorios Biopas, como importador autorizado por INVIMA tiene la capacidad para atender la demanda del Fibrinógeno Humano del mercado colombiano.
- Revisando el último listado CUM 2017 publicado en la página del INVIMA se encuentran varios Fibrinógenos con registro sanitario vigente, lo cual es una prueba de que el mercado colombiano cuenta con una oferta en fibrinógeno adecuada.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, una vez revisada tanto la información allegada, como los el comportamiento de la comercialización del producto y los datos disponibles en el Invima, evidencia que a la fecha hay un registro sanitario vigente de fibrinógeno solución inyectable, (la del solicitante con una composición de 1.5 G de fibrinógeno humano por cada 100 mL) de aplicación directa al paciente una vez es reconstituido y que no se dispone de información de desabastecimiento de este medicamento, por lo tanto la sala excluye el fibrinógeno del listado de medicamentos vitales no disponibles. Se recuerda al interesado el cumplimiento de lo estipulado en el artículo 8 del Decreto 843/2016 sobre información inmediata al Invima de los eventos en que dejen de comercializar temporal o definitivamente productos en país. <https://www.invima.gov.co/lineamientos-para-la-radicaci%C3%B3n-de-agotamiento,-no-comercializaci%C3%B3n-y-cancelaci%C3%B3n-de-registros-sanitarios-de-acuerdo-al-decreto-843-de-2016.html>

### 3.17. AUDIENCIAS

#### 3.17.1. KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Radicado : 17008398

Fecha : 2017/01/26

Interesado: Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Mayo de 2016 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S con el fin de escuchar la presentación del plan de investigación clínica para indicaciones que actualmente cuentan con protocolos de investigación en curso.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 18 de Mayo de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL  
GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora