

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 14

#### SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

13, 14, 15 y 16 DE JULIO DE 2015

#### ORDEN DEL DÍA

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

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

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

Se aprueban las Actas:

Acta No. 12 de 2015 SEMPB  
 Acta No. 13 Primera parte de 2015 SEMPB  
 Acta No. 13 Segunda parte de 2015 SEMPB

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

##### 3.1.1.1. ORALTEK®

Expediente : 20083914  
 Radicado : 2014135729/2015050617  
 Fecha : 2015/04/24  
 Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Inmunotek, S.L.

Composición: Cada 100 mL contiene sustancia activa de extracto nativo alergénico 3.000.000 UT

Forma farmacéutica: Solución que contiene uno o varios extractos nativos alergénicos como sustancias activas de la formulación, diluidos en una solución isotónica glicerinada

Presentaciones:

Existen 4 presentaciones de Oraltek®:

- 1 vial de 6 mL de producto a una única concentración 30.000 UT/ml (tratamiento mensual).
- 2 viales de 9 ml de producto cada uno a una única concentración 30.000 UT/ml (tratamiento trimestral).
- 24 viales de 6 ml de producto cada uno a una única concentración 30.000 UT/ml (envase hospitalario).
- 24 viales de 9 ml de producto cada uno a una única concentración 30.000 UT/ml (envase hospitalario).

A su vez, estas presentaciones de Oraltek® pueden presentar diferentes composiciones alergénicas, las cuales se detallan a continuación:

- Ácaros:
  - *Dermatophagoides pteronyssinus* (100%)
  - *Dermatophagoides farinae* (100%)
  - *Blomia tropicalis* (100%)
  - *Dermatophagoides pteronyssinus* / *Dermatophagoides farinae* (50%/50%)
  - *Dermatophagoides pteronyssinus* / *Dermatophagoides farinae* / *Blomia tropicalis* (34%/33%/33%)
- Árboles:
  - *Cupressus sempervirens* (100%)
- Gramíneas:
  - *Cynodon dactylon* (100%)
  - Mezcla de 6 gramíneas\* (100%)
- Hongos:
  - Mezcla de hongos\*\* (100%)
- Epitelios:
  - Epitelio de perro (100%)
  - Epitelio de gato (100%)

- Epitelio de caballo (100%)
  - Insectos:
    - *Culex pipiens* (100%)
    - *Periplaneta americana* (100%)

\* (*Holcus lanatus* 16,6%, *Dactylis glomerata* 16,6%, *Festuca elatior* 16,6%, *Poa pratensis* 16,6%, *Lolium perenne* 16,6% y *Phleum pratense* 16,6%)

\*\* (*Alternaria alternata* 34%, *Aspergillus fumigatus* 33% y *Cladosporium herbarum* 33%)

Indicaciones: Oraltek® está indicado en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos o pediátricos (mayores de 2 años) que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica

Contraindicaciones: No utilice Oraltek®:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes de Oraltek®.
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación  $\beta$ -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Este tratamiento se ha de aplicar exclusivamente por vía oral (sublingual).

Tenga especial cuidado con Oraltek®:

- Comunique a su médico si está tomando un tratamiento médico que afecta al sistema inmune o si tiene una enfermedad del sistema inmunitario (incluyendo el SIDA).
- El preparado alérgico puede proporcionarle un nivel de protección más bajo que a las personas con un sistema inmunitario sano.

Información importante sobre los ingredientes de Oraltek®:

- Oraltek® contiene los alérgenos a los que usted es alérgico. A pesar de que tienen una actividad biológica estandarizada para evitar diferencias entre los diferentes lotes

y aunque Oraltek® se administra a través de una vía muy segura (vía sublingual), pueden ocurrir efectos adversos locales y/o sistémicos.

Advertencias especiales:

- Niños

No administrar a niños menores de 2 años.

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de Oraltek® en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con Oraltek® no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de Oraltek®. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Oraltek®.

- Deportistas

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oraltek® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación:

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación:

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Reacciones adversas:

Oraltek® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa, interrumpir el tratamiento e informar a su médico prescriptor.

#### Reacciones locales: Comunes

Se presentan como sensación leve de quemazón, hinchazón o picor en el área orofaríngea. En ocasiones pueden presentarse molestias gastrointestinales. La presencia de reacciones locales no implica que el tratamiento deba ser interrumpido o pospuesto, sino que podría ser necesario una supervisión de la administración y/o toma de un antihistamínico oral.

#### Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Pueden producir rinitis o urticaria/angioedema coincidiendo con la administración de la dosis. La presencia de reacciones sistémicas puede requerir un tratamiento con antihistamínicos sobre todo en caso de urticaria/angioedema.

#### Reacciones sistémicas severas: muy raras

Pueden producir dificultad respiratoria (asma). En el caso de asma, puede ser necesaria la administración de corticoides y broncodilatadores. Si la reacción sistémica es intensa (extremadamente raro) se debe interrumpir el tratamiento y consultar con el alergólogo que prescribió el preparado alergénico antes de continuar con el tratamiento.

#### Tratamiento de las reacciones sistémicas graves:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.).  
En caso de asma leve-moderada, administrar además un  $\beta$ -2 agonista inhalado.  
En caso de asma severa (FEV1 < 50%), administrar además:

6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
7. Agonista  $\beta$ -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.
8. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.
9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

- Oraltex<sup>®</sup> interacciona con medicamentos  $\beta$ -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con Oraltex<sup>®</sup>.

No se han descrito otras interacciones; no obstante, se recomienda que la administración se haga por la mañana inmediatamente antes del desayuno o comida.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Oraltex<sup>®</sup> es de 2 pulverizaciones al día (2 pulverizaciones es una dosis)

Vía de Administración: Vía sublingual/perlingual

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. 2015003259, generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto v01 04/15

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

el producto de la referencia, dado que no cuenta con una composición precisa y obedece a mezclas diversas de alérgenos por lo que no es posible hacer una evaluación adecuada del balance riesgo beneficio de acuerdo con lo establecido en la Guía para la solicitud de Registro Sanitario para productos alérgicos

Adicionalmente, si el diagnóstico y la desensibilización se hacen en forma individualizada, el producto debe contener sólo el elemento o elementos correspondientes para cada paciente, lo cual no se determina en los estudios clínicos.

### 3.1.1.2. ALXOID®

Expediente : 20083901  
 Radicado : 2014135584/2015050616  
 Fecha : 2015/04/24  
 Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Inmunotek, S.L.

Composición:

Cada 1 mL contine extracto(s) polimerizado(s) alérgico(s). Vial A: 2.000 UT/mL y Vial B: 10.000 UT/mL.

Forma farmacéutica: Suspensión

Presentaciones comerciales:

Existen 7 presentaciones de Alxoid®:

- 1 vial A (2.000 UT/ml) y 1 vial B (10.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto cada uno (tratamiento de inicio).
- 1 vial A (2.000 UT/ml) y 2 viales B (10.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto cada uno (tratamiento de inicio).
- 1 vial B (10.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto (tratamiento de mantenimiento).
- 2 viales B (10.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto cada uno (tratamiento de mantenimiento).
- 3 viales B (10.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto cada uno (tratamiento de mantenimiento).
- 24 viales A (2.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto cada uno (envase hospitalario).
- 24 viales B (10.000 UT/ml) de 2,5 ml de producto cada uno (envase hospitalario)

A su vez, estas presentaciones de Alxoid® pueden presentar diferentes composiciones alergénicas, las cuales se detallan a continuación:

- Ácaros:
  - *Dermatophagoides pteronyssinus* (100%)
  - *Dermatophagoides farinae* (100%)
  - *Blomia tropicalis* (100%)
  - *Dermatophagoides pteronyssinus* / *Dermatophagoides farinae* (50%/50%)
  - *Dermatophagoides pteronyssinus* / *Dermatophagoides farinae* / *Blomia tropicalis* (34%/33%/33%)
- Gramíneas:
  - *Cynodon dactylon* (100%)
  - Mezcla de 6 gramíneas\* (100%)

\*(*Holcus lanatus* 16,6%, *Dactylis glomerata* 16,6%, *Festuca elatior* 16,6%, *Poa pratensis* 16,6%, *Lolium perenne* 16,6% y *Phleum pratense* 16,6%)

Indicaciones: Alxoid® está indicado en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica.

Contraindicaciones: No utilice Alxoid®:

- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si presenta sensibilidad al aluminio.
- Si está tomando medicación  $\beta$ -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.

2. Los extractos alergénicos deben aplicarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alergénico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

#### Advertencias especiales:

- Niños

No administrar a niños menores de 2 años.

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de Alxoid<sup>®</sup> en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con Alxoid<sup>®</sup> no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de Alxoid<sup>®</sup>. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Alxoid<sup>®</sup>.

- Deportistas

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alxoid<sup>®</sup> no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Precauciones especiales de conservación:

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

### Precauciones especiales de eliminación

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### Reacciones adversas:

Alxoid® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa, interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

### Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. Observar durante 60 minutos.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

### Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas: Muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

Tratamiento:

10. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
11. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardiaca.
12. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
13. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
14. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un  $\beta$ -2 agonista inhalado. En caso de asma severa ( $FEV_1 < 50\%$ ), administrar además:
15. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
16. Agonista  $\beta$ -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.
17. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener Precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.
18. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

- Alxoid<sup>®</sup> interacciona con medicamentos  $\beta$ -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con Alxoid<sup>®</sup>.
- No se han descrito otras interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

- Tratamiento de inicio:

Comprobar que el tratamiento posee 1 Vial A y 1 ó 2 Viales B. Comenzar administrando siempre el de menor concentración (Vial A: 2.000 UT/ml). Seguir la siguiente secuencia de dosis: 0,2; 0,5 ml del Vial A y después 0,2; 0,5 ml del Vial B (10.000 UT/ml) cada 7 días. Cuando se alcance la dosis 0,5 ml del Vial B (máxima dosis), espaciar la dosis a 30 días.

- Tratamiento de mantenimiento:

Comprobar que el tratamiento posee 1, 2 ó 3 Viales B. Inyectar 0,5 ml cada 30 días hasta agotar las cinco dosis del vial.

Vía de Administración: Vía 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. 2015003258 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto v01 03/2015.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que no cuenta con una composición precisa y obedece a mezclas diversas de alérgenos por lo que no es posible hacer una evaluación adecuada del balance riesgo beneficio de acuerdo con lo establecido en la Guía para la solicitud de Registro Sanitario para productos alérgicos

Adicionalmente, si el diagnóstico y la desensibilización se hacen en forma individualizada, el producto debe contener sólo el elemento o elementos correspondientes para cada paciente, lo cual no se determina en los estudios clínicos.

### 3.1.1.3 COTELLIC TABLETAS 20 mg

Expediente : 20092714  
 Radicado : 2015056875  
 Fecha : 2015/05/08



Interesado : Productos Roche S.A  
 Fabricante : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

Indicaciones: Cotellic (cobimetinib) está indicado para el uso en combinación con Zelboraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irsecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600.

Contraindicaciones: Cotellic está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Consúltese la información de prescripción o ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Retinopatía serosa:

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento con Cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado  $\leq 1$ . La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con Cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-7 meses).

Deberá determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la FEVI inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco:  
No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:  
No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con Cotellic durante los ensayos clínicos

Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en 254 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO28141.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado

≥3 fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado también en 129 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO25395. El perfil de seguridad de NO25395 coincidió con el observado en el estudio GO28141.

En la tabla que sigue se resumen las RAM aparecidas con una incidencia ≥5% superior (considerando todos los grados) o con una incidencia ≥2% superior (considerando los grados 3-5) en los pacientes tratados con COTELLIC en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 y <1/10), poco frecuente (≥1/1000 y <1/100), rara (≥1/10 000 y <1/1000), muy rara (<1/10 000).

**Tabla 3 Reacciones adversas de cualquier grado de intensidad (incidencia ≥5% superior a la del grupo control) o de grado 3-4 (incidencia ≥2% superior a la del grupo de control)**

| RAM   | Estudio de fase III: GO28141        |                  |  |                  | Frecuencia*<br>(todos los grados) |
|---|-------------------------------------|------------------|--|------------------|-----------------------------------|
|   | [NOMBRE COMERCIAL]<br>+<br>Zelboraf |                  | Placebo +<br>Zelboraf<br>(N =<br>3320) |                  |                                   |
|   | Todos los<br>4 grados (%)           | Grado 3 /<br>(%) | Todos los<br>4 grados<br>(%)           | Grado 3 /<br>(%) |                                   |
| <b>Trastornos oculares</b>                                |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Coriorretinopatía   | 12                                  | <1               | <1                                     | -                | muy frecuente                     |
| Visión borrosa  | 9                                   | -                | 2                                      | -                | frecuente                         |
| Desprendimiento de retina                                 | 8                                   | 2                | -                                      | -                | frecuente                         |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                      |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Diarrea   | 57                                  | 6                | 28                                     | -                | muy frecuente                     |
| Náuseas   | 39                                  | 1                | 24                                     | 1                | muy frecuente                     |
| Vómitos   | 21                                  | 1                | 12                                     | 1                | muy frecuente                     |
| <b>Trastornos generales y del lugar de administración</b> |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Pirexia   | 26                                  | 2                | 22                                     | -                | muy frecuente                     |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                      |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Disminución de la fracción de eyección                    | 8                                   | 1                | 3                                      | 1                | frecuente                         |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>       |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Deshidratación  | 4                                   | 2                | 1                                      | -                | frecuente                         |
| Hipofosfatemia  | 4                                   | 2                | <1                                     | -                | frecuente                         |
| Hiponatremia  | 4                                   | 2                | 1                                      | <1               | frecuente                         |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar</b>    |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Carcinoma basocelular                                     | 4                                   | 4                | 2                                      | 2                | frecuente                         |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>      |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Fotosensibilidad <sup>b</sup>                             | 41                                  | 3                | 31                                     | -                | muy frecuente                     |
| <b>Trastornos vasculares</b>                              |                                     |                  |  |                  |                                   |
| Hipertensión  | 14                                  | 4                | 8                                      | 3                | muy frecuente                     |

<sup>a</sup> Basado en los acontecimientos adversos de todos los grados registrados en el estudio de fase III GO28141

<sup>b</sup> La cifra global incluye las notificaciones de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica

Las siguientes RAM (de todos los grados) se registraron con una incidencia <5% superior en el grupo de Cotellic en comparación con el grupo de control en el estudio GO28141:

Trastornos oculares: Deterioro visual (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 0% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis (1% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con <1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (39% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 36% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), erupción maculopapulosa (15% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 16% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), dermatitis acneiforme (13% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 9% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos sobre el cobimetinib de las medicaciones utilizadas simultáneamente Inhibidores/inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A y el ABC del cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea significativamente inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Deberá tenerse precaución al administrar el cobimetinib conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A de potencia moderada.

Fármacos reductores de la acidez: La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se toma al mismo tiempo un inhibidor de la bomba de protones. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a individuos sanos, con objeto de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Substratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

Zelboraf: No hay ningún dato que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre Cotellic y Zelboraf en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Efectos del cobimetinib sobre los sistemas de transporte de fármacos: Los estudios realizados in vitro han puesto de manifiesto que el cobimetinib es un sustrato, pero no un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). En estudios in vitro se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero que sí es un inhibidor moderado de dicha proteína.

Asimismo, en estudios llevados a cabo in vitro se ha puesto de relieve que el cobimetinib no es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; sin embargo, sí es un inhibidor débil de esos transportadores. No se ha investigado la trascendencia clínica que puedan tener tales observaciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Instrucciones generales:

El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con Zelboraf debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación BRAF V600 con una prueba validada.

Consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Posología habitual: La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación se interrumpirá el tratamiento con Cotellic durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella. Los comprimidos de Cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento: El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasadas: Si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos: En el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de Cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Instrucciones generales: La modificación de la dosis de Cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse un momento posterior.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de uno o ambos fármacos deberá basarse en una evaluación clínica.

En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para la modificación de la dosis de Cotellic.

**Tabla 1 Recomendaciones para la modificación de la dosis de COTELLIC**

| Grado (CTC-AE)*                   | Posología recomendada de COTELLIC   |
|-----------------------------------|---|
| Grado 1 o grado 2 (tolerable)     | No se reduce la dosis   |
| Grado 2 (intolerable) o grado 3/4 |   |
| 1.ª aparición                     | Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado $\leq 1$ , reiniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día |
| 2.ª aparición                     | Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado $\leq 1$ , reiniciar el tratamiento con 20 mg una vez al día |
| 3.ª aparición                     | Considerar una suspensión definitiva  |

\*La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se evalúa según los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión noviembre de 2014 - CDS 2.0
- Información para prescribir versión noviembre de 2014 - CDS 2.0

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar los datos finales de los estudios en curso que permitan conocer los resultados en cuanto a supervivencia global y calidad de vida, teniendo en cuenta que los datos presentados muestran resultados basados fundamentalmente en la progresión libre de enfermedad.

Adicionalmente, la Sala solicita se allegue un análisis sobre de calidad de vida y el balance riesgo beneficio del producto por cuanto se reportan efectos adversos serios como la toxicidad visual y efectos adversos grado 5 (mortales) con respecto al comparador.

### 3.1.1.4. **MOVANTIK® 12.5 mg** **MOVANTIK® 25 mg**

Expediente : 20092906  
 Radicado : 2015059384  
 Fecha : 2015/05/13  
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.  
 Fabricante : AstraZeneca AB

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg o 25 mg de naloxegol (como naloxegol oxalato 14.2 mg o 28.5 mg).

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Movantik® está indicado, para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides

Contraindicaciones: Pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada o en pacientes en riesgo incrementado de obstrucción recurrente. Hipersensibilidad al producto o a cualquier antagonista opioide. Uso concomitante con inhibidores dobles de Pgp/potentes de CYP3A4 o inhibidores potentes de CYP3A4.

Precauciones y Advertencias: Úsese con precaución en pacientes con condiciones que puedan resultar en la alteración de la integridad de la pared del tracto gastrointestinal (enfermedad ulcerosa péptica severa, Enfermedad de Crohn, diverticulitis activa o recurrente, enfermedades malignas infiltrantes del tracto gastrointestinal o metástasis peritoneales), en pacientes con alteraciones importantes de la barrera hematoencefálica (esclerosis múltiple activa, lesión cerebral reciente, enfermedad Alzheimer avanzada), pacientes con cáncer y pacientes en tratamiento con metadona. En caso de dolor abdominal severo o persistente discontinuar el tratamiento e informar inmediatamente al médico tratante. No se recomienda el uso en pacientes con daño hepático severo, en embarazo o lactancia.

Reacciones adversas:

Las Reacciones Medicamentosas Adversas (RMAs) reportadas con mayor frecuencia con naloxegol ( $\geq 5\%$ ) son: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y flatulencia.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ).

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con naloxegol:

**Tabla 1 –Reacciones adversas por Clase de Sistema Orgánico (CSO) y Frecuencia**

| Clasificación según Sistema Orgánico           | Muy frecuentes                            | Frecuentes                         | Poco frecuentes                                 | Raras |
|--|---|------------------------------------|---|-------|
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>           | Dolor abdominal <sup>a</sup> ,<br>Diarrea | Flatulencia,<br>Náuseas,<br>Vómito |   |       |
| <i>Infecciones e infestaciones</i>             |   | Nasofaringitis                     |   |       |
| <i>Trastornos del sistema nervioso central</i> |   | Dolor de cabeza                    | Síndrome de abstinencia de opioide <sup>b</sup> |       |
| <i>Trastornos de la piel tejido subcutáneo</i> |   | Hiperhidrosis                      |   |       |

Nota: Selección de RMAs y sus frecuencias según la dosis de 25mg.

<sup>a</sup> Refleja los Términos preferidos del MedDRA: “dolor abdominal”, “dolor abdominal alto”, “dolor abdominal bajo” y “dolor gastrointestinal”. La mayoría de dichos eventos fueron clasificados como leves a moderados, ocurrieron dentro de los primeros tres días de iniciado el tratamiento y, a menudo, se reportó que tenían un componente de malestar tipo cólico.

<sup>b</sup> Naloxegol a dosis terapéuticas tiene captación mínima a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, en algunos pacientes se ha reportado un grupo de síntomas variados que conjuntamente semejan el síndrome central de abstinencia de opioides. La mayoría de dichos reportes se observaron poco después de la administración inicial del fármaco y fueron de intensidad leve o moderada.

#### Interacciones:

El uso concomitante con inductores dobles de Pgp/potentes de CYP3A4 (por ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, St. John’s wort) puede reducir significativamente la exposición a naloxegol y generalmente se debe evitar.

La dosis se debe disminuir a 12.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores dobles de Pgp/moderados de CYP3A4.

El jugo de toronja se ha clasificado como un inhibidor del CYP3A4. No se dispone de datos sobre el uso concomitante de naloxegol con jugo de toronja. Por lo general, se debe evitar el consumo concomitante de jugo de toronja y naloxegol y considerar la posibilidad solo consultando con un médico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Considerando su modo de acción como antagonista de receptor mu-opioide periférico, el naloxegol no se debe coadministrar con ningún otro antagonista opioide.

Con base en su perfil de inducción e inhibición enzimática y transportadora in vitro, naloxegol no tiene probabilidad de perpetrar interacción medicamentosa basada en la farmacocinética.

Naloxegol es un sustrato sensible de la enzima CYP3A4 y un sustrato del transportador Pgp. La coadministración de inhibidores dobles de Pgp/ potentes o moderados de CYP3A4, o inhibidores potentes de CYP3A4, incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol. Por el contrario, la coadministración de un inductor potente de CYP3A4 da como resultado disminución de la concentración plasmática.

Debido a que naloxegol es altamente soluble a través del rango fisiológico de pH y absorbido rápidamente después de administración oral, no existe probabilidad de que su perfil farmacocinético se vea afectado por fármacos que retarden la motilidad GI o incrementen el pH gástrico.

Dosificación y Grupo Etario:

25 mg una vez al día. Movantik® debe ser tomado en la mañana con el estómago vacío.

Al iniciar tratamiento con naloxegol, se recomienda que toda terapia laxante de mantenimiento, acualmente en uso, se suspenda hasta que se determine el efecto clínico de naloxegol.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

No se recomienda ajuste de la dosis para los ancianos.

Dosificación en pacientes con daño renal:

La dosis para pacientes con daño renal moderado o severo es de 25 mg. Si se presentan efectos secundarios que ejerzan impacto sobre la tolerabilidad, se debe discontinuar el naloxegol.

Dosificación en pacientes con daño hepático:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño hepático leve a moderado. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con daño hepático severo.

Inhibidores de CYP3A4 y Pgp:

La dosis se debe reducir a 12.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores dobles de Pgp/moderados de CYP3A4 (por ej., diltiazem, verapamilo, eritromicina). No se requiere ajuste de la dosis para inhibidores dobles de Pgp/débiles de CYP3A4 (quinidina, lapatinid, felodipino) o inhibidores débiles de CYP3A4 (por ej., cimetidina).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: No reporta

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

- Evaluación farmacológica
  - Declaración como nueva entidad química al principio activo según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
  - Inserto Fuente: Doc ID-002898041. Versión 01. CDS 5 May 2014
  - Información para prescribir Clave 1-2015 Fuente: Doc ID-002899049, Versión 01.
- Fecha de revisión del texto: CDS 5 Mayo 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe presentar estudios clínicos comparativos con productos de actividad similar que permitan determinar la seguridad y eficacia frente a los mismos.

En cuanto a la solicitud de nueva entidad química, la Sala no la considera como tal, teniendo en cuenta que es una modificación del principio activo naloxona con pegilación lo que modifica únicamente su farmacocinética.

### 3.1.1.5. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269  
 Radicado : 2015063430  
 Fecha : 2015/05/21  
 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 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg de proteína L1 VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión de administración intramuscular

Indicaciones: Gardasil®9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 años de edad en adelante para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

Gardasil® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- 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) grado 1, 2, y 3

Gardasil® 9 está indicada en niños y hombres de 9 años de edad en adelante para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Contraindicaciones: Gardasil® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a Gardasil® 9 o Gardasil® o cualquiera de los principios inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® 9 o Gardasil® no deben recibir dosis adicionales de Gardasil® 9.

#### Precauciones y Advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con Gardasil® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para utilizarse para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervical, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protegerá frente a las enfermedades que no son causadas por el VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico apropiado siempre debe estar disponible de inmediato en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caídas, ha ocurrido después de la vacunación contra el VPH. Por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de Gardasil® 9.

La decisión de administrar o retardar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la severidad de los síntomas y su etiología. Fiebre leve en sí y la infección respiratoria superior leve no son generalmente contraindicaciones de la vacunación.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una reducción en la respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir sangrado después de una administración intramuscular en estos individuos.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos con Gardasil® 9 y Gardasil®:

La seguridad de Gardasil® 9 se evaluó en 6 estudios clínicos (**Protocolos 001, 002, 005, 006, 007, 009**) que incluían 13.307 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® 9 y tuvieron seguimiento de seguridad. El Protocolo 001 y Protocolo 009 incluyeron 7.378 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® y tuvieron seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron en el día de enrolamiento y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses de ahí en adelante. La seguridad se evaluó utilizando la vigilancia asistida por tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) para los 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o Gardasil®.

Los individuos que fueron monitoreados utilizando vigilancia asistida por VRC incluyeron 8.027 mujeres de 16 a 26 años de edad y 5.280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3.481 niñas y 1.799 niños) que recibieron Gardasil® 9 en el enrolamiento y 7.078 mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad que recibieron Gardasil® en el enrolamiento.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección en estudios clínicos de Gardasil® 9:

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 o Gardasil® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (Gardasil® 9=0,1% vs. Gardasil® <0,1%) discontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre Gardasil® 9 y Gardasil® en mujeres y niñas y niños.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitadas en estudios clínicos de Gardasil® 9:

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, hinchazón, y eritema se solicitaron utilizando la vigilancia asistida por VRC para los 5 días después de cada inyección de Gardasil® 9 durante los estudios clínicos.

Experiencia de estudios clínicos para Gardasil® 9 en individuos que habían sido vacunados previamente con Gardasil®:

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de Gardasil® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de Gardasil®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de Gardasil® y la primera inyección de Gardasil® 9 varió aproximadamente de 12 a 36 meses. A los individuos se les administró Gardasil® 9 o placebo de solución salina y la seguridad se evaluó utilizando vigilancia asistida por VRC durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o placebo de solución salina en estos individuos. Los individuos que fueron monitoreados incluyeron 608 individuos que recibieron Gardasil® 9 y 305 individuos que recibieron placebo de solución salina. Unos pocos (0,5%) individuos que recibieron Gardasil® 9 descontinuaron debido a las reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 en una frecuencia de al menos 1,0% y también en una frecuencia mayor a la observada entre los receptores de placebo de solución salina se muestran en la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre los individuos vacunados con Gardasil®9 quienes fueron vacunados previamente con Gardasil® y aquellos que no tenían experiencia previa (naive) a la vacunación contra el VPH.

Experiencia de estudios clínicos para la administración concomitante de Gardasil® 9 con otras vacunas:

La seguridad de Gardasil® 9 cuando es administrada concomitantemente con otras vacunas se evaluó en estudios clínicos.

Se observó un aumento en la hinchazón del sitio de inyección reportada en el sitio de inyección para Gardasil® 9 cuando Gardasil® 9 se administró concomitantemente con la vacuna diftérica, tetánica, tos ferina acelular (componente acelular), poliomielítica (inactivada), (contenido de antígeno(s) reducido adsorbidos) (dTdap-IPV) o Vacuna adsorbida de toxoide de tétano, toxoide reducido de difteria y tos ferina acelular (Tdap) y Vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) si se compara con la vacunación no concomitante. La mayoría de la hinchazón del sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como leve a moderada en intensidad.

#### Experiencia poscomercialización:

Las siguientes experiencias adversas se han reportado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de Gardasil® y también se pueden observar en la experiencia poscomercialización con Gardasil® 9. La experiencia de seguridad poscomercialización con Gardasil® es relevante para Gardasil® 9 debido a que las vacunas son similares en composición y contienen proteínas L1 VPH de 4 de los mismos tipos de VPH. Debido a que estas experiencias se reportaron de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Infecciones e Infestaciones: celulitis

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos de sistema nervioso: encefalomiелitis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope algunas veces acompañado por movimientos tónico clónicos.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, y urticaria.

#### Interacciones:

##### Uso con otras vacunas:

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® 9 se puede administrar de forma concomitante (en un sitio de inyección diferente) con Menactra [Vacuna conjugada de polisacáridos bacterianos de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) con toxoide diftérico], Adacel [Vacuna adsorbida de toxoides de tétano, toxoide de difteria reducida y Tos ferina acelular (Tdap)], y Repevax [Vacuna de difteria, tetános, tos ferina (componente acelular), poliomiелitis (inactivada), (contenido reducido de antígeno(s) adsorbidos)] (dTdap-IPV).

##### Uso con anticonceptivos hormonales:

En 7.269 mujeres (de 16 a 26 años de edad), el 60,2% utilizaron anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. Parece que el uso de anticonceptivos hormonales no afecta el tipo de respuestas inmunes específicas a Gardasil® 9.

#### Uso con esteroides:

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, anti-metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, y corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas) pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Gardasil® 9 se debe administrar por vía intramuscular como 3 dosis diferentes de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

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 motiva a que los individuos se adhieran al esquema 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 dentro de un periodo de 1 año. Si un esquema de vacunación alterno es necesario, la segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis.

El grupo etario se describe en la sección de indicaciones.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto CCDS-V503-I-032014
- Información para prescribir CCDS-V503-I-032014

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

### 3.1.1.6. ZONTIVITY® TABLETAS 2,5 mg

Expediente : 20093265  
 Radicado : 2015063403  
 Fecha : 2015/05/21  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.  
 Fabricante : MSD International GmbH (Singapore Branch)

Composición: Cada tableta contiene 2,5 mg de vorapaxar sulfato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Reducción de eventos aterotrombóticos en pacientes con historia de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD). Zontivity® ha demostrado reducir la tasa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, IM, infarto cerebral, y revascularización coronaria urgente (UCR).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, historia de infarto cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT), hemorragia intracraneal o sangrado patológico activo.

Precauciones y Advertencias: Riesgo general de sangrado. Evitar administración concomitante de fuertes inhibidores o inductores fuertes del CYP3A. Daño hepático severo. Suspender si se experimenta un infarto cerebral o un ataque isquémico transitorio (AIT) durante el tratamiento.

Reacciones adversas: Sangrado, trastornos del sistema sanguíneo y linfático (anemia) y diplopía.

Interacciones:

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Evitar el uso concomitante crónico de warfarina u otros anticoagulantes.

Fuertes inhibidores de CYP3A: Evitar el uso concomitante de fuertes inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptan).

Fuertes inductores de CYP3A: Evitar el uso concomitante de fuertes (potentes) inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampina, carbamazepina y fenitoína).

Efectos en otros medicamentos: La administración concomitante del vorapaxar con digoxina aumentó los niveles de digoxina debido a la inhibición de la P-gp intestinal. Los pacientes que reciben digoxina se deben monitorear según sea clínicamente indicado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Una tableta una vez al día, con o sin alimentos.

Grupo Etario: No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos, por lo tanto no se recomienda su tratamiento con Zontivity®. Los pacientes de mayor edad están generalmente en riesgo más alto de sangrado, considerar la edad del paciente antes de iniciar el Zontivity®.

Vía de Administración: Vía oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 09/2014
- Información para prescribir versión 09/2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que en los estudios presentados el alcance en cuanto a las subpoblaciones beneficiadas es limitado y que se presenta mayor incidencia de eventos adversos serios como hemorragia intracraneana, al comparar contra el placebo (terapia estandar), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el producto de la referencia desde el punto de vista del balance riesgo/beneficio para las indicaciones propuestas.

### 3.1.1.7. VIEKIRA PAK

Expediente : 20088150  
Radicado : 2015005067/2015063797

Fecha : 2015/05/22  
 Interesado : AbbVie SAS  
 Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Limited

#### Composición:

Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir Tabletas Recubiertas son tabletas co-formuladas de liberación inmediata que contienen 12.5 mg/75 mg/50 mg de ombitasvir, Paritaprevir y ritonavir por tableta.

Dasabuvir Tabletas Recubiertas son tabletas de liberación inmediata que contienen 250 mg de dasabuvir (ácido libre)

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Presentaciones: Estuche que contiene 28 blisters con 2 Tabletas Recubiertas de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 12.5 mg / 75 mg / 50 mg y 2 Tabletas Recubiertas de Dasabuvir 250 mg, para tratamiento de 4 semanas

#### Indicaciones:

Viekira Pak con o sin ribavirina está indicado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, incluyendo aquellos con cirrosis compensada.

Limitaciones del Uso: Viekira Pak no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

#### Contraindicaciones:

- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Viekira Pak está contraindicado con:
  - Medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.

- Medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
- Medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

La siguiente tabla lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak.

Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

| Clase de Medicamento                    | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados | Comentarios Clínicos   |
|---|---|--|
| Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1 | Alfuzosina HCL  | Potencial de hipertensión  |
| Anticonvulsivantes                      | Carbamazepina, fenitoína, Fenobarbital                      | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK |
| Agentes Antihiperlipidémicos            | Gemfibrozilo  | El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.   |
| Antimicobacterianos                     | Rifampina   | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK |

| Clase de Medicamento                                   | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados  | Comentarios Clínicos  |
|--|--|---|
| Derivados Ergóticos                                    | Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina   | La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina |
| Productos que contienen etinil estradiol               | Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados               | Potencial elevación de la ALT [ver advertencias y precauciones]   |
| Productos Herbales                                     | Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )   | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK  |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa                    | Lovastatina, Simvastatina  | Potencial miopatía incluyendo rabdomiolisis.  |
| Neurolépticos  | Pimozida   | Potencial de arritmias cardíacas  |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa | Efavirenz  | La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.                                |
| Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)             | Sildenafil cuando se dosifica como REVATIO para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) | Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.   |

| Clase de Medicamento   | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados | Comentarios Clínicos   |
|------------------------|---|--|
| Sedativos / Hipnóticos | Triazolam, midazolam por vía oral                           | El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria |

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

Precauciones y Advertencias:

Riesgo elevado de elevación de la ALT:

Durante los estudios clínicos con Viekira Pak con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de Viekira Pak con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser discontinuados antes de iniciar la terapia con Viekira Pak.

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los

medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.

Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de Viekira Pak .

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorear cuidadosamente:

Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.

Considerar discontinuar Viekira Pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)

Descontinuar Viekira Pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina:

Si se administra Viekira Pak con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.

Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas:

El uso concomitante de Viekira Pak y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

Pérdida del efecto terapéutico de Viekira Pak y posible desarrollo de resistencia.

Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de Viekira Pak.

Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con Viekira Pak; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con Viekira Pak y monitorear las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

## Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1:

El componente de ritonavir del Viekira Pak es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con Viekira Pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.

### Reacciones adversas:

Si Viekira Pak se administra con Ribavirina (RBV), remitirse a la información para prescribir de la ribavirina para un listado de reacciones adversas asociadas a la ribavirina.

La siguiente reacción adversa se describe abajo y también en la información para prescribir:

- Riesgo elevado de aumento de la ALT

### Experiencia en Estudios Clínicos:

Teniendo en cuenta que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de VIEKIRA PAK no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pudieran no reflejar las tasas observadas en la práctica. La evaluación de seguridad se basó en datos de seis estudios clínicos fase 3 en más de 2000 sujetos que recibieron Viekira Pak con o sin ribavirina por 12 o 24 semanas.

### Viekira Pak con Ribavirina en estudios controlados con Placebo:

La seguridad de Viekira Pak en combinación con Ribavirina se evaluó en 770 sujetos con infección crónica con VHC en dos estudios controlados con placebo (SAPPHIRE-I y II). Las reacciones adversas que ocurrieron más a menudo en sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina comparado con el placebo fueron fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones de la piel, insomnio y astenia (ver tabla abajo). La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Dos por ciento de los sujetos experimentaron un evento adverso serio (EAS). La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas fue menor del 1%.

**Reacciones Adversas de mayor frecuencia  $\geq 5\%$  reportadas en sujetos con Infección Crónica por VHC GT1 tratados con VIEKIRA PAK en combinación con Ribavirina comparadas con el placebo por 12 semanas.**

|                          | <b>SAPPHIRE I Y II</b>                                   |  |
|--------------------------|--|--|
|                          | <b>VIEKIRA PAK + RBV<br/>12 Semanas<br/>N= 770<br/>%</b> | <b>Placebo<br/>12 Semanas<br/>N= 255<br/>%</b> |
| Fatiga                   | 34   | 26   |
| Nauseas                  | 22   | 15   |
| Prurito*                 | 18   | 7  |
| Reacciones de la piel ** | 16   | 9  |
| Insomnio                 | 14   | 8  |
| Astenia                  | 14   | 7  |

\*El Término "prurito" incluyó los términos preferidos Prurito y Prurito generalizado.  
 \*\* Término agrupado: erupción, eritema, eczema, erupción maculopapular, erupción macular, dermatitis, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, dermatitis, reacción de foto sensibilidad, psoriasis, reacción de la piel, ulcera, urticaria.

Viekira Pak con y sin Ribavirina en estudios de régimen controlado:

Se evaluó Viekira Pak con y sin Ribavirina en 401 y 509 sujetos respectivamente con infección crónica con VHC, en tres estudios clínicos (PEARL-II, PEARL- III Y PEARL-IV) Prurito, nauseas, insomnio, y astenia fueron identificados como los eventos adversos que ocurrieron más a menudo en los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina (ver tabla abajo). La mayoría de eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos que discontinuaron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos fue menor al 1% tanto para Viekira Pak en combinación con ribavirina, como para Viekira Pak solo

**Eventos adversos reportados con mayor frecuencia  $\geq 5\%$  en sujetos con infección crónica con VHC GT1 tratados con VIEKIRA PAK en combinación con Ribavirina comparado con VIEKIRA PAK por 12 semanas.**

|           | <b>PEARL II, III Y IV</b>                                |  |
|-----------|--|--|
|           | <b>VIEKIRA PAK + RBV<br/>12 Semanas<br/>N= 401<br/>%</b> | <b>VIEKIRA PAK<br/>12 Semanas<br/>N= 509<br/>%</b> |
| Nauseas   | 16   | 8  |
| Prurito * | 13   | 7  |
| Insomnio  | 12   | 5  |
| Astenia   | 9  | 4  |

\*El Término "prurito" incluyó los términos preferidos Prurito y Prurito generalizado.

### Viekira Pak con Ribavirina en sujetos con cirrosis compensada:

Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 380 sujetos con cirrosis compensada quienes fueron tratados por 12 semanas (n=208) o 24 (n=172) (TURQUOISE II). El tipo y la severidad de los eventos adversos en los sujetos con cirrosis compensada fueron comparables con los de los sujetos no cirróticos en otros estudios fase 3. La fatiga, reacciones de la piel, y disnea ocurrieron al menos 5% más a menudo en sujetos tratados por 24 semanas. La mayoría de eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos tratados con Viekira Pak por 12 y 24 semanas con EAS fue 6% y 5% respectivamente y 2% de los sujetos descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos en cada grupo de tratamiento.

### Reacciones de la Piel:

En PEARL-II, III y IV, 7% de los sujetos que recibieron Viekira Pak solo y 10% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina reportaron eventos relacionados a erupción. En SAPPHERE II Y II, 16% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina y 9% de los sujetos que recibieron placebo reportaron reacciones de la piel. En TURQUOISE-II, 18% y 24% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina por 12 o 24 meses reportaron reacciones de la piel. La mayoría de los eventos fueron catalogados como leves en severidad. No hubo eventos serios o reacciones cutáneas severas, tales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme (EM) o erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (EMESS).

### Alteraciones en las pruebas de Laboratorio:

#### Elevaciones de la ALT sérica

Aproximadamente el 1% de sujetos tratados con VIEKIRA PAK tuvieron niveles post-línea base de ALT sérico mayores a 5 veces al límite superior normal (LSN) después de iniciar el tratamiento. La incidencia se incrementó hasta el 25% (4/16) entre las mujeres que tomaban concomitantemente medicamentos con etinilestradiol. La incidencia de elevaciones de ALT clínicamente relevantes entre mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal fue de 3% (2/59).

Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, generalmente ocurrieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento (tiempo medio 20 días, rango 8-57 días) y la mayoría se normalizó en el transcurso de la terapia. La mayoría de estas

elevaciones de la ALT fueron evaluaron como daño hepático relacionado al medicamento. Las elevaciones en la ALT generalmente no estuvieron asociadas a aumentos en la bilirrubina. La cirrosis no fue un factor de riesgo para la ALT elevada.

#### Elevaciones de Bilirrubina Sérica:

Se observaron elevaciones post línea base en la bilirrubina de al menos 2 x LSN en el 15% de sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina comparado con el 2% de aquellos que recibieron Viekira Pak solo. Estos aumentos en la bilirrubina fueron de predominancia indirecta y relacionados a la inhibición de los transportadores de bilirrubina OATP1B1/1B3 por el paritaprevir y por hemolisis inducida por la ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina ocurrieron después de la iniciación del tratamiento con el pico más alto en la semana 1 del estudio y generalmente se normalizó en el transcurso de la terapia. Las elevaciones de bilirrubina no estuvieron relacionadas con las elevaciones de la ALT sérica.

#### Anemia / Hemoglobina baja:

A través de todos los estudios de fase 3, el cambio medio desde la línea base en los niveles de hemoglobina en los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina fue de -2.4 g/dL y el cambio medio en los sujetos tratados con Viekira Pak solo, fue de -0.5 g/dL. Las disminuciones en los niveles de hemoglobina ocurrieron tempranamente en el tratamiento (semana 1-2) con reducciones adicionales en la semana 3. Los valores de hemoglobina permanecieron bajos durante el resto del tratamiento y volvieron a los niveles de la línea base en la semana 4 post tratamiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con Viekira Pak con ribavirina tuvieron disminución de los niveles de hemoglobina hasta menos de 8.0 g/dL durante el tratamiento. Siete por ciento de los sujetos tratados von Viekira Pak en combinación con ribavirina fueron sometidos a reducción de dosis de ribavirina debido a la disminución en los niveles de hemoglobina; tres sujetos recibieron transfusión de sangre y cinco requirieron eritropoyetina. Un paciente discontinuó la terapia debido a anemia. Ningún sujeto tratado con VIEKIRA PAK solo, tuvo un nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL.

#### Viekira Pak en sujetos coinfectados con VHC/VIH-1:

Se evaluó VIEKIRA PAK con ribavirina en 63 sujetos coinfectados con VHC/VIH-1 quienes estaban en terapia antiretroviral estable. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 10% de los sujetos fueron fatiga (48%), Insomnio (19%), náusea (17%) Dolor de cabeza (16%), prurito (13%), tos (11%), irritabilidad (10%) e ictericia ocular (10%).

En 34 (54%) de los sujetos ocurrieron aumentos en la bilirrubina total más de 2 x LSN (mayormente indirecta). Quince de estos sujetos también estaban recibiendo atazanavir en el momento de la elevación de la bilirrubina y nueve también tuvieron eventos adversos de ictericia ocular, ictericia o hiperbilirrubinemia. Ninguno de los sujetos con hiperbilirrubinemia tuvo elevaciones concomitantes de las aminotransferasas. Ninguno de los sujetos experimentó elevación de la ALT de grado 3.

Siete sujetos (11%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea base de menos de 10 g/dL y seis de estos sujetos tuvieron una modificación de la dosis de ribavirina; ningún sujeto de este pequeño cohorte requirió una transfusión de sangre o eritropoyetina.

Se observaron disminuciones medias en los conteos de células T CD4+ de 47 células/mm<sup>3</sup> y 62 células/mm<sup>3</sup> al final del 12 y 24 semanas de tratamiento respectivamente y la mayoría volvió a los niveles de la línea base posterior al tratamiento. Dos sujetos tuvieron disminuciones del conteo de células T CD4+ hasta menos de 200 células/mm<sup>3</sup> durante el tratamiento sin disminución en el % de CD4. Ningún sujeto experimentó infección oportunista relacionada al SIDA.

#### Viekira Pak en Receptores Seleccionados de Trasplante Hepático:

Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 34 sujetos post trasplante hepático con infección recurrente del VHC. Los eventos adversos que ocurrieron en más del 20% de sujetos incluyeron fatiga 50%, dolor de cabeza 44%, tos 32%, diarrea 26%, insomnio 26%, astenia 24%, náuseas 24%, espasmos musculares 21% y erupción 21%. Diez sujetos (29%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea base de menos de 10 g/dL. Diez sujetos fueron sometidos a modificación de dosis de ribavirina debido a la disminución en la hemoglobina y 3% (1/34) tuvieron interrupción de la ribavirina. Cinco sujetos recibieron eritropoyetina, todos ellos iniciaron la ribavirina con la dosis del comienzo de 1000 a 1200 mg/diariamente. Ningún sujeto recibió transfusión de sangre.

#### Interacciones:

##### Potencial de Viekira Pak para Afectar Otros Medicamentos:

El ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son inhibidores del UGT1A1, y ritonavir es un inhibidor de la CYP3A4. El paritaprevir es un inhibidor del OATP1B1 y OATP1B3 y paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de BCRP. La coadministración de Viekira Pak con medicamentos que son sustrato de CYP3A, UGT1A1, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 puede resultar en concentraciones plasmáticas aumentadas de tales medicamentos.

Potencial de Otros Medicamentos de Afectar Uno o Más Componentes de Viekira Pak:  
El Paritaprevir y ritonavir son primariamente metabolizados por enzimas CYP3A. La administración de Viekira Pak con inhibidores fuertes de CYP3A pueden incrementar las concentraciones de paritaprevir y ritonavir. El dasabuvir es primariamente metabolizado por enzimas CYP2C8. La coadministración de Viekira Pak con medicamentos que inhiben las CYP2C8 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir. El Ombitasvir es primariamente metabolizado por hidrólisis de amidas mientras que las enzimas CYP juegan un papel menor en su metabolismo. El ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir son sustratos de P-gp. El ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son sustratos de BCRP, el paritaprevir es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. La inhibición de P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 puede incrementar las concentraciones en plasma de varios componentes de Viekira Pak.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales:

Si los ajustes de dosis de los medicamentos concomitantes se hacen debido al tratamiento con Viekira Pak, las dosis se deben reajustar después de que se termine la administración de Viekira Pak. No se requiere ajuste de dosis para Viekira Pak.

La siguiente tabla provee el efecto de coadministración de Viekira Pak en concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto del medicamento concomitante sobre los varios componentes de Viekira Pak.

Remitirse a la información para prescribir de ritonavir para otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas con ritonavir.

Interacciones medicamentosas establecidas basadas en los estudios de interacción medicamentosa

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento   | Efecto en la concentración | Comentarios Clínicos  |
|---|----------------------------|---|
| <b>ANTIARRITMICOS</b>   |                            |   |
| Amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémico), mexiletina, propafenona, quinidina | ↑ antiarrítmicos           | Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica (si está disponible) para los anti arrítmicos cuando se coadministran con VIEKIRA PAK. |
| <b>ANTIMICOTICOS</b>  |                            |   |
| Ketoconazol   | ↑ Ketoconazol              | Cuando VIEKIRA PAK se administra con ketoconazol, la dosis diaria máxima de ketoconazol debería limitarse a 200 mg/día                                      |
| Voriconazol   | ↓ Voriconazol              | La coadministración de VIEKIRA  |

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento | Efecto en la concentración       | Comentarios Clínicos  |
|---|----------------------------------|---|
|   |                                  | PAK con voriconazol no se recomienda a menos que una evaluación de riesgo beneficio justifique el uso de voriconazol.   |
| <b>BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO</b>                   |                                  |   |
| Amlodipino  | ↑ Amlodipino                     | Considerar la reducción de amlodipino. Se recomienda monitoreo clínico.   |
| <b>CORTICOSTERIODES (INHALADOS/NASALES)</b>               |                                  |   |
| Fluticasona   | ↑ Fluticasona                    | El uso concomitante de VIEKIRA PAK con fluticasona inhalada o nasal puede reducir las concentraciones séricas de cortisol. Se deben considerar otros corticosteroides alternativos, particularmente para uso a largo plazo. |
| <b>DIURETICOS</b>   |                                  |   |
| Furosemida  | ↑ furosemida (C <sub>max</sub> ) | Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes y la terapia debe individualizarse basado en la respuesta del paciente   |
| <b>AGENTES ANTIVIRALES - HIV</b>                          |                                  |   |
| Atazanavir / ritonavir una vez al día                     | ↑ paritaprevir                   | Cuando se coadministra con VIEKIRA PAK, solo 300 mg de atazanavir (sin ritonavir) deberían administrarse en la mañana.  |
| Darunavir / ritonavir                                     | ↓ darunavir (C <sub>min</sub> )  | La coadministración de VIEKIRA PAK con darunavir / ritonavir no está recomendada.   |
| Lopinavir / ritonavir                                     | ↑ paritaprevir                   | La coadministración de VIEKIRA PAK con lopinavir / ritonavir no está recomendada  |
| Rilpivirina   | ↑ rilpivirina                    | La coadministración de VIEKIRA PAK con rilpivirina una vez al día no está recomendada debido al potencial de prolongación del intervalo QT con mayores concentraciones de rilpivirina.                                      |
| <b>INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA</b>                |                                  |   |
| Rosuvastatina   | ↑ rosuvastatina                  | Cuando VIEKIRA PAK se administra con rosuvastatina, la dosis de rosuvastatina no debe   |

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento | Efecto en la concentración | Comentarios Clínicos  |
|---|----------------------------|---|
|   |                            | exceder 10 mg por día.  |
| Pravastatina  | ↑ pravastatina             | Cuando VIEKIRA PAK se administra con pravastatina, la dosis de pravastatina no debe exceder 40 mg por día.  |
| <b>INMUNOSUPRESORES</b>                                   |                            |   |
| Ciclosporina  | ↑ ciclosporina             | <p>Cuando se inicia la terapia con VIEKIRA PAK, reducir la dosis de ciclosporina a 1/5 de la dosis de ciclosporina actual. Valorar las concentraciones de ciclosporina en sangre para determinar las modificaciones posteriores de la dosis. Una vez se termine la terapia con VIEKIRA PAK el tiempo apropiado para volver a las concentraciones de ciclosporina previas al VIEKIRA PAK debe ser guiado por la evaluación de las concentraciones de ciclosporina en sangre. Se recomienda la evaluación frecuente de la función renal y de los efectos secundarios relacionados a la ciclosporina.</p> <p>Cuando se inicia la terapia con VIEKIRA PAK se requiere reducir la dosis de tacrolimus. No usar tacrolimus el día que se inicia el VIEKIRA PAK. Empezando el día después de que inicia el VIEKIRA PAK; reiniciar el tacrolimus en una dosis reducida basada en las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Típicamente la dosificación de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días. Valorar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar la dosis y la frecuencia para determinar las modificaciones posteriores. Una vez terminada la terapia con VIEKIRA PAK, el tiempo apropiado para volver a la dosis</p> |

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento   | Efecto en la concentración          | Comentarios Clínicos  |
|---|-------------------------------------|---|
| Tacrolimus  | ↑ tacrolimus                        | de tacrolimus previa al VIEKIRA PAK, debe guiarse por la evaluación de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se recomienda la evaluación frecuente de la función renal y de los efectos secundarios relacionados a tacrolimus.                                  |
| <b>AGONISTAS DE ADRENORECEPTORES BETA DE ACCION PROLONGADA</b>  |                                     |   |
| Salmeterol  | ↑ salmeterol                        | La administración concurrente de VIEKIRA PAK y salmeterol no está recomendada. La combinación puede resultar en un incremento de eventos adversos cardiovasculares relacionados con el salmeterol, incluyendo prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. |
| <b>ANALGESICOS NARCOTICOS</b>   |                                     |   |
| Buprenorfina / naloxona   | ↑ buprenorfina<br>↑ norbuprenorfina | No se requiere ajuste de dosis de la buprenorfina / naloxona en la coadministración con VIEKIRA PAK. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente para efectos cognitivos y de sedación.   |
| <b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>  |                                     |   |
| Omeprazol   | ↓ omeprazol                         | Monitorear los pacientes para eficacia reducida del omeprazol. Considerar el incremento de la dosis de omeprazol en aquellos pacientes cuyos síntomas no estén bien controlados; evitar el uso de más de 40 mg de omeprazol por día.                                    |
| <b>SEDATIVOS / HIPNOTICOS</b>   |                                     |   |
| Alprazolam  | ↑ alprazolam                        | Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes. Se puede considerar una disminución de la dosis de alprazolam basado en la respuesta clínica.   |
| La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en la exposición ( $C_{max}$ y ABC)<br>(↑= incremento de más del 20%, ↓=disminución de más del 20%, ↔= sin cambio o cambio menor al 20%) |                                     |   |

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Viekira Pak:  
No se recomiendan ajustes de dosis cuando se coadministra Viekira Pak con los siguientes medicamentos: digoxina, duloxetina, emtricitabina /fumarato de disoproxil de tenofovir, escitalopram, metadona, anticonceptivos de solo progestina, raltegravir, warfarina y zolpidem.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

Dosis recomendada en adultos:

Viekira Pak son tabletas en combinación con dosis fijas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir co-empacadas con tabletas de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de Viekira Pak es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar Viekira Pak con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.

Viekira Pak se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes (ver tabla 1). Cuando se administra con Viekira Pak, la dosis de RBV recomendada se basa en el peso; 1000 mg para sujetos con  $\leq 75$  kg y 1200mg/día para aquellos con  $>75$  kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1.

Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a Interacciones medicamentosas.

Monitorear las pruebas químicas hepáticas antes y durante la terapia. La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)

| Población de Pacientes    | Tratamiento*             | Duración      |
|---------------------------|--------------------------|---------------|
| Genotipo 1a, sin cirrosis | VIEKIRA PAK + ribavirina | 12 semanas    |
| Genotipo 1a con cirrosis  | VIEKIRA PAK + ribavirina | 24 semanas ** |
| Genotipo 1b sin cirrosis  | VIEKIRA PAK              | 12 semanas    |
| Genotipo 1b con cirrosis  | VIEKIRA PAK + ribavirina | 12 semanas    |

\*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1.

\*\* Se puede considerar administrar VIEKIRA PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.

- Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla arriba.
- En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de VIEKIRA PAK con ribavirina es de 24 semanas independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC.

#### Uso en Receptores de Trasplante hepático:

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC. Cuando se administra Viekira Pak con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.

#### Disfunción Hepática:

No se requiere ajuste de la dosificación de Viekira Pak en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda Viekira Pak en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B). Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa (Child-plugh C).

#### Grupo etario:

Pacientes mayores de 18 años.

#### Vía de Administración: Oral

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015005767, generado por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nuevas entidades químicas según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química.
- Inserto USPI 3676076; Diciembre 2014

- Información para prescribir 3676076 Diciembre 2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir Tabletas Recubiertas** son tabletas co-formuladas de liberación inmediata que contienen 12.5 mg/75 mg/50 mg de ombitasvir, Paritaprevir y ritonavir por tableta.

**Dasabuvir Tabletas Recubiertas** son tabletas de liberación inmediata que contienen 250 mg de dasabuvir (ácido libre)

**Forma farmacéutica:** Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:**

**Viekira Pak con o sin ribavirina** está indicado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, incluyendo aquellos con cirrosis compensada.

**Limitaciones del Uso:** Viekira Pak no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

**Contraindicaciones:**

- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Viekira Pak está contraindicado con:
  - Medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.

- Medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
- Medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

La siguiente tabla lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak.

**Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak**

| Clase de Medicamento                    | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados | Comentarios Clínicos   |
|---|---|--|
| Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1 | Alfuzosina HCL  | Potencial de hipertensión  |
| Anticonvulsivantes                      | Carbamazepina, fenitoína, Fenobarbital                      | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK |
| Agentes Antihiperlipidémicos            | Gemfibrozilo  | El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.   |
| Antimicobacterianos                     | Rifampina   | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK |

| Clase de Medicamento                                   | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados  | Comentarios Clínicos  |
|--|--|---|
| Derivados Ergóticos                                    | Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina   | La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina |
| Productos que contienen etinil estradiol               | Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados               | Potencial elevación de la ALT [ver advertencias y precauciones]   |
| Productos Herbales                                     | Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )   | Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK  |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa                    | Lovastatina, Simvastatina  | Potencial miopatía incluyendo rabdomiolisis.  |
| Neurolépticos  | Pimozida   | Potencial de arritmias cardíacas  |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa | Efavirenz  | La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.                                |
| Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)             | Sildenafil cuando se dosifica como REVATIO para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) | Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.   |

| Clase de Medicamento   | Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados | Comentarios Clínicos  |
|------------------------|---|---|
| Sedativos / Hipnóticos | Triazolam, midazolam por vía oral                           | El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodicepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria |

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

#### Precauciones y Advertencias:

#### Riesgo elevado de elevación de la ALT:

Durante los estudios clínicos con Viekira Pak con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de Viekira Pak con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser discontinuados antes de iniciar la terapia con Viekira Pak.

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los

medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.

Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de Viekira Pak .

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorear cuidadosamente:

Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.

Considerar descontinuar Viekira Pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)

Descontinuar Viekira Pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina:

Si se administra Viekira Pak con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.

Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas:

El uso concomitante de Viekira Pak y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

Pérdida del efecto terapéutico de Viekira Pak y posible desarrollo de resistencia. Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de Viekira Pak.

Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con Viekira Pak; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con

**Viekira Pak y monitorear las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.**

**Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1:**

**El componente de ritonavir del Viekira Pak es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.**

**Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con Viekira Pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.**

**Reacciones adversas:**

**Si Viekira Pak se administra con Ribavirina (RBV), remitirse a la información para prescribir de la ribavirina para un listado de reacciones adversas asociadas a la ribavirina.**

**La siguiente reacción adversa se describe abajo y también en la información para prescribir:**

- **Riesgo elevado de aumento de la ALT**

**Experiencia en Estudios Clínicos:**

**Teniendo en cuenta que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de VIEKIRA PAK no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pudieran no reflejar las tasas observadas en la práctica.**

**La evaluación de seguridad se basó en datos de seis estudios clínicos fase 3 en más de 2000 sujetos que recibieron Viekira Pak con o sin ribavirina por 12 o 24 semanas.**

**Viekira Pak con Ribavirina en estudios controlados con Placebo:**

**La seguridad de Viekira Pak en combinación con Ribavirina se evaluó en 770 sujetos con infección crónica con VHC en dos estudios controlados con placebo (SAPPHIRE-I y II). Las reacciones adversas que ocurrieron más a menudo en sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina comparado con el placebo fueron fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones de la piel, insomnio y astenia (ver tabla abajo). La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en**

severidad. Dos por ciento de los sujetos experimentaron un evento adverso serio (EAS). La proporción de sujetos que descontinuaron el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas fue menor del 1%.

Reacciones Adversas de mayor frecuencia  $\geq 5\%$  reportadas en sujetos con Infección Crónica por VHC GT1 tratados con VIEKIRA PAK en combinación con Ribavirina comparadas con el placebo por 12 semanas.

|                          | SAPPHIRE I Y II                                |                                      |
|--------------------------|--|--------------------------------------|
|                          | VIEKIRA PAK + RBV<br>12 Semanas<br>N= 770<br>% | Placebo<br>12 Semanas<br>N= 255<br>% |
| Fatiga                   | 34   | 26                                   |
| Nauseas                  | 22   | 15                                   |
| Prurito*                 | 18   | 7                                    |
| Reacciones de la piel ** | 16   | 9                                    |
| Insomnio                 | 14   | 8                                    |
| Astenia                  | 14   | 7                                    |

\*El Término “prurito” incluyó los términos preferidos Prurito y Prurito generalizado.  
 \*\* Término agrupado: erupción, eritema, eczema, erupción maculopapular, erupción macular, dermatitis, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, dermatitis, reacción de foto sensibilidad, psoriasis, reacción de la piel, ulcera, urticaria.

### Viekira Pak con y sin Ribavirina en estudios de régimen controlado:

Se evaluó Viekira Pak con y sin Ribavirina en 401 y 509 sujetos respectivamente con infección crónica con VHC, en tres estudios clínicos (PEARL-II, PEARL- III Y PEARL- IV) Prurito, nauseas, insomnio, y astenia fueron identificados como los eventos adversos que ocurrieron más a menudo en los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina (ver tabla abajo). La mayoría de eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos que descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos fue menor al 1% tanto para Viekira Pak en combinación con ribavirina, como para Viekira Pak solo

Eventos adversos reportados con mayor frecuencia  $\geq 5\%$  en sujetos con infección crónica con VHC GT1 tratados con VIEKIRA PAK en combinación con Ribavirina comparado con VIEKIRA PAK por 12 semanas.

|  | PEARL II, III Y IV              |                           |
|--|---------------------------------|---------------------------|
|  | VIEKIRA PAK + RBV<br>12 Semanas | VIEKIRA PAK<br>12 Semanas |
|  |                                 |                           |

|           | N= 401<br>% | N= 509<br>% |
|-----------|-------------|-------------|
| Nauseas   | 16          | 8           |
| Prurito * | 13          | 7           |
| Insomnio  | 12          | 5           |
| Astenia   | 9           | 4           |

\*El Término “prurito” incluyó los términos preferidos Prurito y Prurito generalizado.

### Viekira Pak con Ribavirina en sujetos con cirrosis compensada:

Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 380 sujetos con cirrosis compensada quienes fueron tratados por 12 semanas (n=208) o 24 (n=172) (TURQUOISE II). El tipo y la severidad de los eventos adversos en los sujetos con cirrosis compensada fueron comparables con los de los sujetos no cirróticos en otros estudios fase 3. La fatiga, reacciones de la piel, y disnea ocurrieron al menos 5% más a menudo en sujetos tratados por 24 semanas. La mayoría de eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos tratados con Viekira Pak por 12 y 24 semanas con EAS fue 6% y 5% respectivamente y 2% de los sujetos descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos en cada grupo de tratamiento.

### Reacciones de la Piel:

En PEARL-II, III y IV, 7% de los sujetos que recibieron Viekira Pak solo y 10% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina reportaron eventos relacionados a erupción. En SAPPHERE II Y II, 16% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina y 9% de los sujetos que recibieron placebo reportaron reacciones de la piel. En TURQUOISE-II, 18% y 24% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina por 12 o 24 meses reportaron reacciones de la piel. La mayoría de los eventos fueron catalogados como leves en severidad. No hubo eventos serios o reacciones cutáneas severas, tales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme (EM) o erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (EMESS).

### Alteraciones en las pruebas de Laboratorio:

#### Elevaciones de la ALT sérica

Aproximadamente el 1% de sujetos tratados con VIEKIRA PAK tuvieron niveles post- línea base de ALT sérico mayores a 5 veces al límite superior normal (LSN) después de iniciar el tratamiento. La incidencia se incrementó hasta el 25% (4/16) entre las mujeres que tomaban concomitantemente medicamentos con

etinilestradiol. La incidencia de elevaciones de ALT clínicamente relevantes entre mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal fue de 3% (2/59).

Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, generalmente ocurrieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento (tiempo medio 20 días, rango 8-57 días) y la mayoría se normalizó en el transcurso de la terapia. La mayoría de estas elevaciones de la ALT fueron evaluaron como daño hepático relacionado al medicamento. Las elevaciones en la ALT generalmente no estuvieron asociadas a aumentos en la bilirrubina. La cirrosis no fue un factor de riesgo para la ALT elevada.

#### Elevaciones de Bilirrubina Sérica:

Se observaron elevaciones post línea base en la bilirrubina de al menos 2 x LSN en el 15% de sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina comparado con el 2% de aquellos que recibieron Viekira Pak solo. Estos aumentos en la bilirrubina fueron de predominancia indirecta y relacionados a la inhibición de los transportadores de bilirrubina OATP1B1/1B3 por el paritaprevir y por hemolisis inducida por la ribavirina.

Las elevaciones de bilirrubina ocurrieron después de la iniciación del tratamiento con el pico más alto en la semana 1 del estudio y generalmente se normalizó en el transcurso de la terapia. Las elevaciones de bilirrubina no estuvieron relacionadas con las elevaciones de la ALT sérica.

#### Anemia / Hemoglobina baja:

A través de todos los estudios de fase 3, el cambio medio desde la línea base en los niveles de hemoglobina en los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina fue de -2.4 g/dL y el cambio medio en los sujetos tratados con Viekira Pak solo, fue de -0.5 g/dL. Las disminuciones en los niveles de hemoglobina ocurrieron tempranamente en el tratamiento (semana 1-2) con reducciones adicionales en la semana 3. Los valores de hemoglobina permanecieron bajos durante el resto del tratamiento y volvieron a los niveles de la línea base en la semana 4 post tratamiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con Viekira Pak con ribavirina tuvieron disminución de los niveles de hemoglobina hasta menos de 8.0 g/dL durante el tratamiento. Siete por ciento de los sujetos tratados von Viekira Pak en combinación con ribavirina fueron sometidos a reducción de dosis de ribavirina debido a la disminución en los niveles de hemoglobina; tres sujetos recibieron transfusión de sangre y cinco requirieron eritropoyetina. Un paciente discontinuó la terapia debido a anemia.

**Ningún sujeto tratado con Viekira PAK solo, tuvo un nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL.**

#### **Viekira Pak en sujetos coinfectados con VHC/VIH-1:**

**Se evaluó Viekira PAK con ribavirina en 63 sujetos coinfectados con VHC/VIH-1 quienes estaban en terapia antiretroviral estable. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 10% de los sujetos fueron fatiga (48%), Insomnio (19%), náusea (17%) Dolor de cabeza (16%), prurito (13%), tos (11%), irritabilidad (10%) e ictericia ocular (10%).**

**En 34 (54%) de los sujetos ocurrieron aumentos en la bilirrubina total más de 2 x LSN (mayormente indirecta). Quince de estos sujetos también estaban recibiendo atazanavir en el momento de la elevación de la bilirrubina y nueve también tuvieron eventos adversos de ictericia ocular, ictericia o hiperbilirrubinemia. Ninguno de los sujetos con hiperbilirrubinemia tuvo elevaciones concomitantes de las aminotransferasas. Ninguno de los sujetos experimentó elevación de la ALT de grado 3.**

**Siete sujetos (11%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea base de menos de 10 g/dL y seis de estos sujetos tuvieron una modificación de la dosis de ribavirina; ningún sujeto de este pequeño cohorte requirió una transfusión de sangre o eritropoyetina.**

**Se observaron disminuciones medias en los conteos de células T CD4+ de 47 células/mm<sup>3</sup> y 62 células/mm<sup>3</sup> al final del 12 y 24 semanas de tratamiento respectivamente y la mayoría volvió a los niveles de la línea base posterior al tratamiento. Dos sujetos tuvieron disminuciones del conteo de células T CD4+ hasta menos de 200 células/mm<sup>3</sup> durante el tratamiento sin disminución en el % de CD4. Ningún sujeto experimentó infección oportunista relacionada al SIDA.**

#### **Viekira Pak en Receptores Seleccionados de Trasplante Hepático:**

**Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 34 sujetos post trasplante hepático con infección recurrente del VHC. Los eventos adversos que ocurrieron en más del 20% de sujetos incluyeron fatiga 50%, dolor de cabeza 44%, tos 32%, diarrea 26%, insomnio 26%, astenia 24%, náuseas 24%, espasmos musculares 21% y erupción 21%. Diez sujetos (29%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea base de menos de 10 g/dL. Diez sujetos fueron sometidos a modificación de dosis de ribavirina debido a la disminución en la hemoglobina y 3% (1/34) tuvieron**

interrupción de la ribavirina. Cinco sujetos recibieron eritropoyetina, todos ellos iniciaron la ribavirina con la dosis del comienzo de 1000 a 1200 mg/diariamente. Ningún sujeto recibió transfusión de sangre.

#### Interacciones:

##### Potencial de Viekira Pak para Afectar Otros Medicamentos:

El ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son inhibidores del UGT1A1, y ritonavir es un inhibidor de la CYP3A4. El paritaprevir es un inhibidor del OATP1B1 y OATP1B3 y paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de BCRP. La coadministración de Viekira Pak con medicamentos que son sustrato de CYP3A, UGT1A1, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 puede resultar en concentraciones plasmáticas aumentadas de tales medicamentos.

##### Potencial de Otros Medicamentos de Afectar Uno o Más Componentes de Viekira Pak:

El Paritaprevir y ritonavir son primariamente metabolizados por enzimas CYP3A. La administración de Viekira Pak con inhibidores fuertes de CYP3A pueden incrementar las concentraciones de paritaprevir y ritonavir. El dasabuvir es primariamente metabolizado por enzimas CYP2C8. La coadministración de Viekira Pak con medicamentos que inhiben las CYP2C8 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir. El Ombitasvir es primariamente metabolizado por hidrólisis de amidas mientras que las enzimas CYP juegan un papel menor en su metabolismo. El ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir son sustratos de P-gp. El ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son sustratos de BCRP, el paritaprevir es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. La inhibición de P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 puede incrementar las concentraciones en plasma de varios componentes de Viekira Pak.

##### Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales:

Si los ajustes de dosis de los medicamentos concomitantes se hacen debido al tratamiento con Viekira Pak, las dosis se deben reajustar después de que se termine la administración de Viekira Pak. No se requiere ajuste de dosis para Viekira Pak.

La siguiente tabla provee el efecto de coadministración de Viekira Pak en concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto del medicamento concomitante sobre los varios componentes de Viekira Pak.

Remitirse a la información para prescribir de ritonavir para otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas con ritonavir.

### Interacciones medicamentosas establecidas basadas en los estudios de interacción medicamentosa

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento   | Efecto en la concentración | Comentarios Clínicos  |
|---|----------------------------|---|
| <b>ANTIARRITMICOS</b>   |                            |   |
| Amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémico), mexiletina, propafenona, quinidina | ↑ antiarrítmicos           | Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica (si está disponible) para los anti arrítmicos cuando se coadministran con VIEKIRA PAK.   |
| <b>ANTIMICOTICOS</b>  |                            |   |
| Ketoconazol   | ↑ Ketoconazol              | Cuando VIEKIRA PAK se administra con ketoconazol, la dosis diaria máxima de ketoconazol debería limitarse a 200 mg/día  |
| Voriconazol   | ↓ Voriconazol              | La coadministración de VIEKIRA PAK con voriconazol no se recomienda a menos que una evaluación de riesgo beneficio justifique el uso de voriconazol.  |
| <b>BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO</b>   |                            |   |
| Amlodipino  | ↑ Amlodipino               | Considerar la reducción de amlodipino. Se recomienda monitoreo clínico.   |
| <b>CORTICOSTERIODES (INHALADOS/NASALES)</b>   |                            |   |
| Fluticasona   | ↑ Fluticasona              | El uso concomitante de VIEKIRA PAK con fluticasona inhalada o nasal puede reducir las concentraciones séricas de cortisol. Se deben considerar otros corticosteroides alternativos, particularmente para uso a largo plazo. |
| <b>DIURETICOS</b>   |                            |   |
| Furosemida  | ↑ furosemida ( $C_{max}$ ) | Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes y la terapia debe individualizarse basado en la respuesta del paciente   |
| <b>AGENTES ANTIVIRALES - HIV</b>  |                            |   |
| Atazanavir / ritonavir una vez al día   | ↑ paritaprevir             | Cuando se coadministra con VIEKIRA PAK, solo 300 mg de  |

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento | Efecto en la concentración | Comentarios Clínicos  |
|---|----------------------------|---|
|   |                            | atazanavir (sin ritonavir) deberían administrarse en la mañana.   |
| Darunavir / ritonavir                                     | ↓ darunavir ( $C_{min}$ )  | La coadministración de VIEKIRA PAK con darunavir / ritonavir no está recomendada.   |
| Lopinavir / ritonavir                                     | ↑ paritaprevir             | La coadministración de VIEKIRA PAK con lopinavir / ritonavir no está recomendada  |
| Rilpivirina   | ↑ rilpivirina              | La coadministración de VIEKIRA PAK con rilpivirina una vez al día no está recomendada debido al potencial de prolongación del intervalo QT con mayores concentraciones de rilpivirina.  |
| <b>INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA</b>                |                            |   |
| Rosuvastatina   | ↑ rosuvastatina            | Cuando VIEKIRA PAK se administra con rosuvastatina, la dosis de rosuvastatina no debe exceder 10 mg por día.  |
| Pravastatina  | ↑ pravastatina             | Cuando VIEKIRA PAK se administra con pravastatina, la dosis de pravastatina no debe exceder 40 mg por día.  |
| <b>INMUNOSUPRESORES</b>                                   |                            |   |
| Ciclosporina  | ↑ ciclosporina             | Cuando se inicia la terapia con VIEKIRA PAK, reducir la dosis de ciclosporina a 1/5 de la dosis de ciclosporina actual. Valorar las concentraciones de ciclosporina en sangre para determinar las modificaciones posteriores de la dosis. Una vez se termine la terapia con VIEKIRA PAK el tiempo apropiado para volver a las concentraciones de ciclosporina previas al VIEKIRA PAK debe ser guiado por la evaluación de las concentraciones de ciclosporina en sangre. Se |

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento      | Efecto en la concentración | Comentarios Clínicos   |
|--|----------------------------|--|
| Tacrolimus   | ↑ tacrolimus               | <p>recomienda la evaluación frecuente de la función renal y de los efectos secundarios relacionados a la ciclosporina.</p> <p>Cuando se inicia la terapia con VIEKIRA PAK se requiere reducir la dosis de tacrolimus. No usar tacrolimus el día que se inicia el VIEKIRA PAK. Empezando el día después de que inicia el VIEKIRA PAK; reiniciar el tacrolimus en una dosis reducida basada en las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Típicamente la dosificación de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días. Valorar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar la dosis y la frecuencia para determinar las modificaciones posteriores. Una vez terminada la terapia con VIEKIRA PAK, el tiempo apropiado para volver a la dosis de tacrolimus previa al VIEKIRA PAK, debe guiarse por la evaluación de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se recomienda la evaluación frecuente de la función renal y de los efectos secundarios relacionados a tacrolimus.</p> |
| <b>AGONISTAS DE ADRENORECEPTORES BETA DE ACCION PROLONGADA</b> |                            |  |
| Salmeterol   | ↑ salmeterol               | La administración concurrente de VIEKIRA PAK y salmeterol no está recomendada. La combinación puede resultar en un incremento de eventos adversos cardiovasculares relacionados con el salmeterol, incluyendo prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia   |

| Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento   | Efecto en la concentración          | Comentarios Clínicos   |
|---|-------------------------------------|--|
|   |                                     | sinusal.   |
| <b>ANALGESICOS NARCOTICOS</b>   |                                     |  |
| Buprenorfina / naloxona   | ↑ buprenorfina<br>↑ norbuprenorfina | No se requiere ajuste de dosis de la buprenorfina / naloxona en la coadministración con VIEKIRA PAK. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente para efectos cognitivos y de sedación.  |
| <b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>  |                                     |  |
| Omeprazol   | ↓ omeprazol                         | Monitorear los pacientes para eficacia reducida del omeprazol. Considerar el incremento de la dosis de omeprazol en aquellos pacientes cuyos síntomas no estén bien controlados; evitar el uso de más de 40 mg de omeprazol por día. |
| <b>SEDATIVOS / HIPNOTICOS</b>   |                                     |  |
| Alprazolam  | ↑ alprazolam                        | Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes. Se puede considerar una disminución de la dosis de alprazolam basado en la respuesta clínica.  |
| La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en la exposición ( $C_{max}$ y ABC)<br>(↑= incremento de más del 20%, ↓=disminución de más del 20%, ↔= sin cambio o cambio menor al 20%) |                                     |  |

**Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Viekira Pak:**  
No se recomiendan ajustes de dosis cuando se coadministra Viekira Pak con los siguientes medicamentos: digoxina, duloxetina, emtricitabina /fumarato de disoproxil de tenofovir, escitalopram, metadona, anticonceptivos de solo progestina, raltegravir, warfarina y zolpidem.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada en adultos:

Viekira Pak son tabletas en combinación con dosis fijas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir co-empacadas con tabletas de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de Viekira Pak es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar Viekira Pak con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.

Viekira Pak se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes (ver tabla 1). Cuando se administra con Viekira Pak, la dosis de RBV recomendada se basa en el peso; 1000 mg para sujetos con  $\leq 75$  kg y 1200mg/día para aquellos con  $>75$  kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1.

Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a Interacciones medicamentosas.

Monitorear las pruebas químicas hepáticas antes y durante la terapia. La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)

| Población de Pacientes    | Tratamiento*             | Duración      |
|---------------------------|--------------------------|---------------|
| Genotipo 1a, sin cirrosis | Viekira PAK + ribavirina | 12 semanas    |
| Genotipo 1a con cirrosis  | Viekira PAK + ribavirina | 24 semanas ** |
| Genotipo 1b sin cirrosis  | Viekira PAK              | 12 semanas    |
| Genotipo 1b con cirrosis  | Viekira PAK + ribavirina | 12 semanas    |

\*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1.  
 \*\* Se puede considerar administrar Viekira PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.

- Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla arriba.
- En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de VIEKIRA PAK con ribavirina es de 24 semanas independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC.

#### Uso en Receptores de Trasplante hepático:

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC. Cuando se administra

**Viekira Pak con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.**

**Disfunción Hepática:**

**No se requiere ajuste de la dosificación de Viekira Pak en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda Viekira Pak en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B). Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa (Child-plugh C).**

**Grupo etario:**

**Pacientes mayores de 18 años.**

**Vía de Administración: Oral**

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

**Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto USPI 3676076; Diciembre 2014 y la Información para prescribir 3676076 Diciembre 2014, para el producto de la referencia.**

**Asimismo, la Sala recomienda declarar los principios activos dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.**

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

**3.1.1.8. SOVALDI®**

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

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

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

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

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

- No se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la *HCC*.
- El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes
- La respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el *HCV*. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de

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

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

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas en la experiencia en ensayos clínicos:

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

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

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

recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Interacciones:

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

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

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

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

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

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

| Clase de fármaco concomitante:<br>nombre del fármaco                               | Efecto en la concentración <sup>b</sup>                                     | Comentario clínico  |
|--|---|---|
| Antiarrítmicos:<br>amiodarona  | Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir | La coadministración de amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco. |
| Anticonvulsivantes:<br>carbamazepina<br>fenitoína<br>fenobarbital<br>oxcarbazepina | ↓ sofosbuvir<br>↓ GS-331007   | Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.   |
| Antimicobacterianos:<br>rifabutina<br>rifampicina<br>rifapentina                   | ↓ sofosbuvir<br>↓ GS-331007   | Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración. Sovaldi® no debe administrarse con rifampicina, un inductor potente de la gp-P intestinal.  |
| Suplementos herbarios:<br>Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )       | ↓ sofosbuvir<br>↓ GS-331007   | Sovaldi® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp-P intestinal  |
| Inhibidores de la proteasa del HIV:<br>tipranavir/ritonavir                        | ↓ sofosbuvir<br>↓ GS-331007   | Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.   |

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución

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

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### 1. Dosis recomendada en adultos

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi®.

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

Genotipos 2 y 3: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con la ribavirina, se debe modificar o suspender la dosis de ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. La Tabla 3 proporciona las pautas para modificar y suspender la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiológico del paciente.

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis de ribavirina coadministrada con Sovaldi®.

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

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

### 3. Suspensión de la administración de dosis

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

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

#### 3.1.2.1. LOSARTÁN / AMLODIPINO MK<sup>®</sup>

Expediente : 20093091  
 Radicado : 2015061405  
 Fecha : 2015/05/19  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta cubierta de contiene losartán potásico 50 mg y amlodipino besilato 6,93 mg equivalente a 5 mg de amlodipino

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

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

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

#### Precauciones y Advertencias:

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

Enfermedad coronaria severa: Se ha observado un incremento de la frecuencia, duración y/o severidad de los episodios anginosos o el desarrollo de infarto agudo de miocardio, al iniciar el tratamiento con antagonistas de los canales del calcio o al aumentar la dosis de los mismos. Las causas de este raro efecto no han sido dilucidadas.

Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen: Luego del inicio del tratamiento con Losartán, puede producirse hipotensión sintomática en pacientes que sufren depleción del volumen intravascular (por ejemplo aquellos tratados con diuréticos). Estos problemas deberán ser solucionados con anterioridad a la administración de Losartán o bien deberá utilizarse una dosis inicial menor.

Alteraciones electrolíticas: Las alteraciones electrolíticas son comunes en pacientes con deterioro de la función renal con o sin diabetes. En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue superior en el grupo tratado con Losartán que en el grupo placebo; Sin embargo, en algunos pocos pacientes se discontinuó el tratamiento debido a hipercalemia.

## Reacciones adversas:

### Losartán (Eventos adversos > 1%):

#### Músculo esquelético :

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

#### Sistema Nervioso / Psiquiátrico:

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

#### Sistema Respiratorio:

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

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

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

### Hallazgos en Exámenes de Laboratorio:

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

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

### Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Losartán/Amlodipino MK<sup>®</sup> 50/5 mg debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Losartán ó Amlodipino.

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

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

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

**Composición:** Cada tableta cubierta de contiene losartán potásico 50 mg y amlodipino besilato 6,93 mg equivalente a 5 mg de amlodipino

**Forma farmacéutica:** Tableta cubierta

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

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

**Precauciones y Advertencias:**

**Hipotensión, deterioro de la función hepática. Losartán: Hipersensibilidad, angioedema, desequilibrio electrolítico y/o de líquidos, deterioro de la función**

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

**Enfermedad coronaria severa:** Se ha observado un incremento de la frecuencia, duración y/o severidad de los episodios anginosos o el desarrollo de infarto agudo de miocardio, al iniciar el tratamiento con antagonistas de los canales del calcio o al aumentar la dosis de los mismos. Las causas de este raro efecto no han sido dilucidadas.

**Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen:** Luego del inicio del tratamiento con Losartán, puede producirse hipotensión sintomática en pacientes que sufren depleción del volumen intravascular (por ejemplo aquellos tratados con diuréticos). Estos problemas deberán ser solucionados con anterioridad a la administración de Losartán o bien deberá utilizarse una dosis inicial menor.

**Alteraciones electrolíticas:** Las alteraciones electrolíticas son comunes en pacientes con deterioro de la función renal con o sin diabetes. En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue superior en el grupo tratado con Losartán que en el grupo placebo; Sin embargo, en algunos pocos pacientes se discontinuó el tratamiento debido a hipercalemia.

**Reacciones adversas:**

**Losartán (Eventos adversos > 1%):**

**Músculo esquelético :**

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

**Sistema Nervioso / Psiquiátrico:**

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

**Sistema Respiratorio:**

- Congestión nasal: Losartán (n = 1075) = 2%; Placebo (n = 334) = 1%.

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

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

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

#### Hallazgos en Exámenes de Laboratorio:

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

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

#### Interacciones:

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

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

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

**Otros antihipertensivos:** El Losartán puede incrementar los efectos antihipertensivos de otros fármacos o diuréticos administrados simultáneamente.

Este efecto puede ser aprovechado clínicamente, siendo necesario el reajuste de la dosis.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

**Losartán/Amlodipino MK<sup>®</sup> 50/5 mg** debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Losartán ó Amlodipino.

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

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

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

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

#### Vía de Administración: Oral

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

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

**Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir radicada bajo número 2015061405 para el producto de la referencia.**

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

### 3.1.2.2. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

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

Composición:

Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg  
 Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

### Precauciones y Advertencias:

- El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.
- Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres que hayan quedado en embarazo, durante el tiempo de tratamiento con Solifenacina. Los modelos animales no han demostrado efectos dañinos en la fertilidad, ni en el desarrollo del embrión/feto o en el parto. Por lo tanto la decisión de usar Solifenacina en pacientes embarazadas o lactantes obedecerá al estricto criterio médico y la cuidadosa valoración del riesgo versus el beneficio.
- Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.
- En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.
- Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de depuración de creatinina  $< 30$  mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.
- Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se

incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

- Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

Reacciones adversas:

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

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

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

Interacciones:

- La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.

- La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.
- Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
- La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

### 3.1.2.3. DUTAZ®

Expediente : 20082123

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

Composición: Cada cápsula contiene 0,5 mg de dutasterida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

La Dutasterida se encuentra contraindicada en:

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

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

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: Debido a que la dutasterida se absorbe bien por vía dermatológica, los niños y mujeres y en general cualquier otra persona en quien no esté indicado el tratamiento, deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames o exposición de sus componentes. En caso de tener contacto con el contenido del

producto, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con abundante agua y jabón. Antes de administrar el medicamento y posteriormente en forma periódica, se recomienda realizar evaluación médica y paraclínica correspondiente para el cáncer de próstata.

**Advertencias:** Cuando se utiliza la Dutasterida en combinación con Tamsulosina, se debe tener precaución en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ya que podría asociar con la precipitación o incremento de la incidencia de la enfermedad, aspecto sobre el cual no se ha demostrado contundentemente una relación de causalidad. Se debe recordar y tener en cuenta que el medicamento puede disminuir las concentraciones del Antígeno Prostático Específico. Estudios han demostrado una incidencia más alta de Cáncer de Próstata en pacientes que toman el medicamento, aunque no se ha establecido una relación causal entre la Dutasterida y el cáncer de próstata de alto Grado. Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que toman Dutasterida y aunque no se ha establecido una clara relación causal, se debe advertir a los pacientes sobre cualquier cambio en la zona mamaria, incluyendo masas, tumefacciones o secreciones.

**Reacciones adversas:**

Se pueden producir los siguientes eventos adversos:

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

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

**Dosificación y Grupo Etario:**

| INDICACIÓN   | DOSIFICACIÓN, GRUPO ETAREO y VÍA DE ADMINISTRACIÓN  |
|--|---|
| 1. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (MONOTERAPIA): Tratamiento y prevención de la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (BHP, del inglés: Benign Prostatic Hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad | Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida) consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral<br><br>Aunque puede haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el tratamiento por mínimo 6 meses, de acuerdo |

|  |  |
|--|--|
| del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés, Acute Urinary Retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.  | con los reportes de los estudios clínicos  |
| 2. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (TRATAMIENTO COMBINADO):<br>Administrado con el alfabloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH. | Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida), en tratamiento combinado con Tamsulosina, consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral.<br>Aunque puede haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el tratamiento por mínimo 6 meses, de acuerdo con los reportes de los estudios clínicos( |
| 3. ALOPECIA ANDROGÉNICA:<br>Tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida de cabello (Alopecia Androgénica) para incrementar el crecimiento del cabello y evitar que este se siga cayendo.   | Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida) consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral.<br>Aunque pudiera haber una respuesta temprana al tratamiento, los estudios han observado respuesta entre las 12 semanas (3 meses) y las 24 semanas (6 meses) de tratamiento.                                 |

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.3.1. RITMIDON

Expediente : 20084815  
 Radicado : 2014144595/2015053255  
 Fecha : 2015/04/30  
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
 Fabricante : Intas Biopharmaceuticals LTD.

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión contiene 10 mg/mL de rituximab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Ritmidon 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.

Contraindicaciones: Ritmidon 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.

Precauciones y Advertencias:

- 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 Ritmidon durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Ritmidon, 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 Ritmidon 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 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 RITMIDON 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, 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 ha puesto 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, siempre debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

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 precedente.

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 Ritmidon 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 Ritmidon. 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 Ritmidon.

- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Ritmidon requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  o de

plaquetas < 75 x 109/L. Siempre que Ritmidon haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.

- Infecciones: No se recomienda el inicio de tratamiento de Ritmidon 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 Ritmidon. 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 Ritmidon.

- 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 Ritmidon. 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: Nauseas, 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.

Dosificación y grupo etario:

Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares:

- **Tratamiento inicial:** La dosis recomendada de Ritmidon 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 Ritmidon en asociación con cualquier quimioterapia (R-CVP, R-MCP, R-CHOP) es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante ocho (8) días (21 días por ciclo) y durante seis (6) ciclos (21 días/ciclo) con R-CHVP-Interferón.

Ritmidon debe administrarse el día uno (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 Ritmidon. Cuando se administra Ritmidon 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 Ritmidon 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 Ritmidon 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 primer ciclo (1) son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo dos (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 Ritmidon (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Ritmidon 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  $> 5000/\text{mm}^3$  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 cuatro (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 dos (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 dos (2) años.

#### Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Ritmidon debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en el día uno (1) de cada ciclo de quimioterapia de ocho (8) ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Ritmidon.

- Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Ritmidon. Cuando Ritmidon 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 Ritmidon 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 experimenten un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el primer ciclo (1), son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo dos (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 Ritmidon (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Ritmidon 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.

Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales:

•Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Ritmidon en niños y/ adolescentes.

•Ancianos: Ritmidon no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años.

Grupo etareo:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

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. 2015003718, generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la

respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.6., sobre la notable diferencia en la incidencia de efectos adversos leves, moderados y graves no es satisfactoria, por lo tanto se considera que el balance riesgo beneficio es desfavorable frente al comparador. Por lo anterior, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.3.2. HEPAFERON®

Expediente : 20084026  
 Radicado : 2014137239/2015049342  
 Fecha : 2015/04/22  
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A  
 Fabricante : Virchow Biotech Pvt. LTD

Composición: Cada vial por 0.5 mL contiene 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg de PEGInterferon alfa-2b

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Presentaciones comerciales:

Peg-Interferon alfa 2b 50 µg/ 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 80 µg / 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 100 µg / 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 120 µg / 0.5 mL (vial)  
 Peg-Interferon alfa 2b 150 µg / 0.5 mL (vial)

Indicaciones:

Hepaferon se encuentra indicado en el tratamiento de la hepatitis C crónica y de la hepatitis B crónica.

Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis C crónica es la administración de la combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina. Esta combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente, en los que ha fallado el tratamiento y en los no respondedores que tienen transaminasas normales o elevadas, sin descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A) y quienes tienen niveles positivos para RNA viral. Esta

combinación también ésta indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VIH clínicamente estable. Los pacientes deben ser de 18 años de edad o mayores, con enfermedad hepática compensada.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes.

- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune. Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres, cuya pareja mujer este embarazada, no deben ser tratados con la terapia combinada de Peginterferón alfa-2b y ribavirina.

#### Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser monitoreados con el fin de detectar las siguientes condiciones graves, algunas de las cuales pueden amenazar la vida. Los pacientes con estados persistentemente severos o de empeoramiento de los síntomas, deben suspender el tratamiento.

**Eventos Neuropsiquiátricos:** Eventos fatales o que amenacen la vida; incluyendo suicidio; ideación homicida o suicida; depresión, recaída a la adicción con drogas; sobredosis y conductas agresivas; han ocurrido en pacientes con y sin previo diagnóstico de desórdenes psiquiátricos, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Pacientes quienes han exhibido o pre-existido condiciones psiquiátricas graves o antecedentes de desórdenes psiquiátricos graves, no deberán ser tratados con Hepaferón

**Toxicidad de medula ósea:** El Peginterferón alfa-2b suprime la función de la medula ósea, algunas veces resultando en severas citopenias. El Peginterferón alfa-2b debe ser discontinuado en los pacientes quienes desarrollen un decrecimiento severo en el conteo de neutrófilos y plaquetas.

La ribavirina puede potenciar la neutropenia inducida por interferón alfa-2b. Muy raramente el interferón alfa puede ser asociado con anemia aplásica.

**Desordenes endocrinos:** El interferón alfa-2b pegilado causa o agrava el hipotiroidismo o el hipertiroidismo. Se ha observado hiperglicemia en pacientes tratados con Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con estas condiciones que no pueden ser tratados efectivamente con medicamentos no deben ser tratados con la terapia de interferón alfa- 2b.

Los pacientes quienes desarrollen estas condiciones durante el tratamiento y no pueden ser controladas con medicamentos no se debe continuar con la terapia de Peginterferón alfa-2b.

**Eventos Cardiovasculares:** Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales, que reciben terapia con Peginterferón alfa-2b, requieren seguimiento continuo de estas condiciones. Es recomendado que los pacientes quienes tienen pre-existencia de anomalías cardíacas, se les realice un electrocardiograma antes y durante el tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional, pero pueden requerir que la terapia con Peginterferón alfa-2b sea descontinuada.

Los pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos significativos o inestables no deben ser tratados con terapia de combinación de Peginterferón alfa-2b / ribavirina.

**Cambios pulmonares:** como disnea; infiltrados pulmonares, bronquiolitis obliterante, neumonía intersticial y sarcoidosis, pueden ser inducidas o aumentadas; dando como resultado en una falla respiratoria y/o la muerte del paciente.

La terapia combinada de Peginterferón alfa-2b debe ser suspendida en pacientes que desarrollen infiltrados pulmonares o un deterioro en la función pulmonar. Los pacientes que reanuden el tratamiento deben ser monitoreados.

**Hipersensibilidad aguda:** La hipersensibilidad aguda es rara. Si esto ocurre durante el tratamiento con Hepaferon, este debe suspenderse e inmediatamente, iniciar manejo médico.

**Función hepática:** En pacientes con signos de descompensación hepática, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b debe ser suspendido.

**Función renal:** En pacientes con disfunción renal (incluida falla renal crónica) o aclaramiento de creatinina <50 mL/min; no debe usarse el Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados estrechamente y la dosis de Peginterferón alfa-2b debe ajustarse.

Si la creatinina aumenta a >2 mg/dL, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b se debe suspender.

**Cambios oculares:** En raras instancias, después del tratamiento con Interferón alfa, se reportaron desordenes oftálmicos: Hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de la arteria o vena retinianas.

**Cambios en tiroides:** Anormalidades como hipotiroidismo o hipertiroidismo se han desarrollado en pacientes con hepatitis B crónica que son tratados con Peginterferón alfa-2b.

**Otras:** • Reportes sugieren que el interferón alfa-2b exacerba enfermedades preexistentes como psoriasis y sarcoidosis. Por lo tanto el uso de HEPAFERON® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis está recomendado solo si el beneficio justifica el riesgo potencial.

- El tratamiento con interferones alfa puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Como resultado, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

- Tanto el Telaprevir como el Peginterferon Alfa y la Ribavirina deben ser interrumpidos inmediatamente en pacientes que presenten rash con síntomas sistémicos (irritación o inflamación de los ojos, fiebre, náuseas, diarrea, ulceraciones en la boca, edema facial o hepatomegalia) o rash severo progresivo, y que se debe brindar asistencia médica inmediata cuando se presentan estas reacciones.

Considerar la interrupción de otros medicamentos que esté tomando el paciente que estén asociados con reacciones graves en la piel.

Los profesionales de la salud deben instruir a sus pacientes sobre las diferentes manifestaciones de reacciones dermatológicas severas que se pueden presentar

- La incidencia de anemia es mayor y su tiempo de aparición es más rápido cuando se utiliza el medicamento con principio Telaprevir con Peginterferon Alfa y Ribavirina, frente al tratamiento con solamente estos dos fármacos.

- Pruebas de laboratorio: las pruebas estándar de laboratorio, bioquímicas de sangre y de función de la tiroides están recomendadas en todos los pacientes antes y a la 2ª y 4ª semana de tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Los valores que pueden ser considerados como referencia son:

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| Plaquetas             | $\geq 100 \times 10^9/L$ |
| Conteo de neutrófilos | $\geq 1.5 \times 10^9/L$ |
| TSH                   | 0.35 – 0.55 U/L          |

Uso en niños: El Peginterferón alfa-2b no está recomendado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años. No hay experiencia en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada: En general los pacientes jóvenes tienden a responder mejor al tratamiento de interferón que los pacientes de edad avanzada. El tratamiento con interferón incluido el interferón pegilado está asociado con efectos adversos que pueden ser más severos en ancianos. Por lo tanto se debe tener precaución con esta población. Ribavirina no puede ser usada en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<50$  ml/min.

Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría C: Monoterapia con Peginterferón:

- El interferon alfa-2b ha demostrado que tiene efectos abortivos en *Macaca mulatta* (Monos Rhesus) en 90 y 180 veces la dosis subcutánea recomendada de 3 millones de unidades internacionales (UI)/m<sup>2</sup> tres veces por semana (TIW). La absorción fue observada en todos los grupos de análisis (Dosis de 7.5, 1.5 y 30 MIU/kg, todos los días); y fue estadísticamente significativo versus el grupo control de dosis medias y altas (correspondiente a 90 y 180 veces de la dosis máxima recomendada para adultos).
- Hepaferon debe ser usado en mujeres embarazadas únicamente si el riesgo potencial es menor frente al beneficio del paciente.
- Hepaferon está indicado en mujeres en edad fértil únicamente cuando se esté usando un método anticonceptivo durante el tratamiento.

Lactancia:

No se sabe si Peginterferón alfa-2b es eliminado por la leche materna; sin embargo; estudios en ratones se ha demostrado que Peginterferón alfa-2b es excretado en la leche.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes a causa del medicamento, una decisión se debe tomar si es necesario interrumpir la lactancia o

suspender la terapia con Peginterferón alfa-2b; teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Embarazo categoría X: Uso combinado con ribavirina:

Efectos significativos de teratogenicidad han sido demostrados en todas las especies de animales expuestos a ribavirina. Ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en hombres donde su pareja se encuentre embarazada.

Reacciones adversas:

Los estudios publicados usando altas dosis de Peginterferón alfa-2b recombinante en pacientes tratados con hepatitis B crónica, muestran incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia, anorexia, náusea, vomito; diarrea; escalofríos, síntomas similares de gripe, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareos. La severidad de los efectos secundarios incrementa con las dosis altas. Sin embargo, los efectos indeseables fueron usualmente manejados con un ajuste de dosis.

Incidencia de efectos secundarios:

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Alopecia        | 35.3% |
| Anorexia        | 46.1% |
| Artralgia       | 53.8% |
| Ansiedad        | 1.5%  |
| Fatiga          | 67.6% |
| Síndrome gripal | 56.9% |
| Dolor de cabeza | 49.2% |
| Mialgia         | 13.8% |

Dosificación y Grupo Etario:

Para Hepatitis C:

Monoterapia con Hepaferon:

La dosis recomendada de Hepaferon es 1.0 mcg/kg por semana vía subcutánea por un año.

La dosis debe ser administrada el mismo día de la semana.

Terapia combinada de Hepaferon/Ribavirina:

Genotipo 1 y 4:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina (800mg/día para  $\leq 65$ Kg; 1000mg/día para  $> 65$ -85kg; 1200mg/día para  $>85$ -105 Kg; 1400 mg/día para  $>105$ kg) por 48 semanas.

Genotipo 2 y 3:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina 800mg/día por 24 semanas.  
Ribavirina no puede ser administrada en pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min.

Para Hepatitis B:

La recomendación de la dosis de Hepaferon es 1.0 -1.5 mcg/kg/semana durante al menos 24 semanas y hasta 52 semanas.

Los pacientes genotipo C y D son de difícil tratamiento y pueden ser beneficiados de una dosis más alta y de una mayor duración en el tratamiento.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003664 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

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

### 3.1.3.3. DRIED FACTOR

Expediente : 20018093  
Radicado : 2015055736/2015060847  
Fecha : 2015/05/06  
Interesado : BCN Medical S.A  
Fabricante : Bio Products Laboratory Limited

Composición: Factor VIII de coagulación no menos de 25 UI / mL (80-120%) asociado con factor de Von Willebrand no menos de 40 UI / ml

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Prevención y control de la hemorragia en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita del Factor VIII) o Enfermedad de Von Willebrand cuando el tratamiento con desmopresina sola es inefectiva o contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes.

#### Precauciones y Advertencias:

Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII y FVW. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxias. Si aparecen estos síntomas, se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, los protocolos médicos deben ser aplicados. Cuando se administra medicamentos derivados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los agentes patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por: Selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y análisis de las donaciones individuales y pools de plasma para anticuerpos HBsAg y contra el VIH y el VHC. Pruebas de pools de plasma para VHC en material genómico. Inactivación / eliminación procedimientos validados utilizando virus modelo, que han sido incluidos en el proceso de producción. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estos procedimientos son de valor limitado frente a virus no envueltos como el virus de hepatitis A y el parvovirus B19. Se recomienda vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben derivados concentrados del plasma de FVIII y FVW. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento en la producción de células rojas (por ejemplo, anemia hemolítica). Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo de laboratorio o conocidos clínicamente. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir profilaxis contra la enfermedad tromboembólica venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Cuando se utiliza productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, el médico debe ser consciente que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo

de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, se deben controlar los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles de plasma excesivos de FVIII: C que puedan aumentar el riesgo eventos tromboticos. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII Antihemofílico, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de primeros 100 días de. Los pacientes tratados con factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Los pacientes con VWD, especialmente pacientes del tipo 3 pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de Von Willebrand. Si la expectativa de actividad de niveles plasmáticos FVW: RCO no es alcanzada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si está presente un inhibidor del factor von Willebrand. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor de Von Willebrand puede no ser efectiva y se debe considerar otras opciones terapéuticas. Se recomienda que cada vez que se administre a un paciente Dried Factor VIII Fracción, tipo 8Y® se registre el nombre y número de lote del producto. Solo si está claramente indicado se debe administrar Dried Factor VIII Fraction, tipo 8Y® a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay o no se han reportado síntomas de sobredosis con factor VIII humano de coagulación o FVW. Los eventos tromboembólicos, pueden ocurrir en caso de sobredosis importante en pacientes con VWD. Dried Factor VIII Fracción, 8Y®, se debe almacenar entre 2°C y 8°C. Sin embargo, puede ser almacenado por períodos cortos (hasta 2-3 meses) a temperatura ambiente (25°C). Donde el Dried Factor VIII Fracción, 8Y® es para uso doméstico, un refrigerador doméstico es adecuado para su almacenamiento. No congelar.

Reacciones adversas: NA

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos de la hemostasia. Hemofilia A La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia del

factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. Unidades requeridas= peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso individual. En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en% del normal; UI / dl) en el período correspondiente. En la siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

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

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la apropiada determinación de los niveles de factor VIII para establecer la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable el seguimiento preciso de la terapia por medio de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Individualmente los pacientes pueden variar en su respuesta al factor VIII y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y mostrar diferentes vidas medias. Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII

por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, más cortos los intervalos de dosificación o dosis más altas pueden ser necesarios. Los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados no sean alcanzados, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar una técnica para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y otras opciones terapéuticas deben considerarse. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Niños: La dosis para niños con hemofilia A se debe calcular sobre una recuperación de 1,5 UI/dl/UI/Kg para alcanzar un nivel igual al deseado como aparece en la tabla en esta sección. La fórmula equivalente es la siguiente: Unidades requeridas = peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,7 Enfermedad de Von Willebrand (VWD) Por lo general 1 UI/Kg FVW: RCO eleva los niveles circulantes de FVW: RCO un 0,02 UI / mL (2%). Los niveles de FVW: RCO de no menos de 0,6 UI/mL (60%) y de factor VIII: C de no menos de 0,4 UI/mL (40%) debe alcanzarse. Por lo general, 40 a 80 UI/Kg de factor von Willebrand (FVW: RCO) y 20-40 UI / Kg de FVIII: C se recomienda para lograr la hemostasia. Una dosis inicial de 80 UI / Kg de factor von Willebrand puede ser necesaria, especialmente en pacientes con VWD del Tipo 3, donde el mantenimiento de niveles adecuados pueden necesitar dosis más altas que en otros tipos de VWD. Una dosis adecuada debe volver a administrarse cada 12-24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, y ambos niveles FVW: RCO y FVIII: C. Cuando se utiliza un producto con factor von Willebrand que contiene FVIII, el médico tratante debe ser consciente de que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. Después de 24-48 horas de tratamiento, a fin de evitar un aumento excesivo de FVIII: C, debe ser considerada la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo de dosis o el uso de un producto que contiene FVW a un bajo nivel de FVIII. No hay datos de un estudio clínico para caracterizar la respuesta al uso de 8Y® en niños de menos de 6 años de edad VWD con.

Vía de Administración: Intravenoso

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de Renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión 01 Mayo 2 de 2012

Adicionalmente mediante radicado 2015060847 el interesado presenta alcance en el sentido de allegar completamente diligenciado el formato.

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

**Indicaciones:** Prevención y control de la hemorragia en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita del Factor VIII) o Enfermedad de Von Willebrand cuando el tratamiento con desmopresina sola es inefectiva o contraindicada.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes.

#### Precauciones y Advertencias:

Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII y FVW. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxias. Si aparecen estos síntomas, se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, los protocolos médicos deben ser aplicados. Cuando se administra medicamentos derivados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los agentes patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por: Selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y análisis de las donaciones individuales y pools de plasma para anticuerpos HBsAg y contra el VIH y el VHC. Pruebas de pools de plasma para VHC en material genómico. Inactivación / eliminación procedimientos validados utilizando

virus modelo, que han sido incluidos en el proceso de producción. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estos procedimientos son de valor limitado frente a virus no envueltos como el virus de hepatitis A y el parvovirus B19. Se recomienda vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben derivados concentrados del plasma de FVIII y FVW. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento en la producción de células rojas (por ejemplo, anemia hemolítica). Existe el riesgo de ocurrencia de eventos tromبóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo de laboratorio o conocidos clínicamente. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir profilaxis contra la enfermedad tromboembólica venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Cuando se utiliza productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, el médico debe ser consciente que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, se deben controlar los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles de plasma excesivos de FVIII: C que puedan aumentar el riesgo eventos tromбóticos. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII Antihemofílico, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de primeros 100 días de. Los pacientes tratados con factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Los pacientes con VWD, especialmente pacientes del tipo 3 pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de Von Willebrand. Si la expectativa de actividad de niveles plasmáticos FVW: RCO no es alcanzada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si está presente un inhibidor del factor von Willebrand. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor de Von Willebrand puede no ser efectiva y se debe considerar otras opciones terapéuticas. Se recomienda que cada vez que se administre a un paciente Dried Factor VIII Fracción, tipo 8Y<sup>®</sup> se registre el nombre y número de lote del producto. Solo si está claramente indicado se debe administrar Dried Factor VIII Fraction, tipo 8Y<sup>®</sup> a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. No se han

observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay o no se han reportado síntomas de sobredosis con factor VIII humano de coagulación o FVW. Los eventos tromboembólicos, pueden ocurrir en caso de sobredosis importante en pacientes con VWD. Dried Factor VIII Fracción, 8Y®, se debe almacenar entre 2°C y 8°C. Sin embargo, puede ser almacenado por períodos cortos (hasta 2-3 meses) a temperatura ambiente (25°C). Donde el Dried Factor VIII Fracción, 8Y® es para uso doméstico, un refrigerador doméstico es adecuado para su almacenamiento. No congelar.

**Reacciones adversas: NA**

**Interacciones: NA**

**Dosificación y Grupo Etario:**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos de la hemostasia. Hemofilia A La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. Unidades requeridas= peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso individual. En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en% del normal; UI / dl) en el período correspondiente. En la siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

| Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico   | Nivel requerido de Factor VIII (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/Duración de la terapia (días)  |
|--|--|--|
| <b>Hemorragia</b>  |  |  |
| Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral         | 20-40                                      | Repetir cada 12 a 24 horas. Por lo menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva según indique el dolor o se logre mejorar el cuadro clínico. |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma. | 30-60                                      | Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.   |

|                                       |                                  |  |
|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| Hemorragias que amenazan la vida      | 60-100                           | Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo este resuelto.  |
| <b>Cirugía</b>                        |                                  |  |
| Menor<br>Incluyendo extracción dental | 30-60                            | Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre mejorar el cuadro clínico.   |
| Mayor                                 | 80-100<br>(pre y pos operatorio) | Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada, seguir la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI / dl). |

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la apropiada determinación de los niveles de factor VIII para establecer la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable el seguimiento preciso de la terapia por medio de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Individualmente los pacientes pueden variar en su respuesta al factor VIII y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y mostrar diferentes vidas medias. Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, más cortos los intervalos de dosificación o dosis más altas pueden ser necesarios. Los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados no sean alcanzados, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar una técnica para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y otras opciones terapéuticas deben considerarse. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Niños: La dosis para niños con hemofilia A se debe calcular sobre una recuperación de 1,5 UI/dl/UI/Kg para alcanzar un nivel igual al deseado como aparece en la tabla en esta sección. La fórmula equivalente es la siguiente: Unidades requeridas = peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,7 Enfermedad de Von Willebrand (VWD) Por lo general 1 UI/Kg FVW: RCO eleva los niveles circulantes de FVW: RCO un 0,02 UI / mL (2%). Los niveles de FVW: RCO de no menos de 0,6 UI/mL (60%) y de factor VIII: C de no menos de 0,4 UI/mL (40%) debe alcanzarse. Por lo general, 40 a 80 UI/Kg de factor von Willebrand (FVW: RCO) y 20-40 UI / Kg de FVIII: C se recomienda para lograr la hemostasia. Una dosis inicial de 80 UI / Kg de factor von Willebrand puede ser

necesaria, especialmente en pacientes con VWD del Tipo 3, donde el mantenimiento de niveles adecuados pueden necesitar dosis más altas que en otros tipos de VWD. Una dosis adecuada debe volver a administrarse cada 12-24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, y ambos niveles FVW: RCO y FVIII: C. Cuando se utiliza un producto con factor von Willebrand que contiene FVIII, el médico tratante debe ser consciente de que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. Después de 24-48 horas de tratamiento, a fin de evitar un aumento excesivo de FVIII: C, debe ser considerada la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo de dosis o el uso de un producto que contiene FVW a un bajo nivel de FVIII. No hay datos de un estudio clínico para caracterizar la respuesta al uso de 8Y ® en niños de menos de 6 años de edad VWD con.

**Vía de Administración: Intravenoso**

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

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01 Mayo 2 de 2012, para el producto de la referencia.**

### 3.1.3.4. GLARGIN

Expediente : 20092857  
 Radicado : 2015058842  
 Fecha : 2015/05/13  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A  
 Fabricante : Gan & Lee Pharmaceuticals

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene insulina glargina 100.00 U.I. (Aproximadamente 3,64 mg de Insulina Glargina)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Diabetes Mellitus en la cual se requiere tratamiento con Insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia. Pacientes sensibles a la insulina glargina o a otros excipientes de la inyección.

### Precauciones y Advertencias:

No mezcle la inyección de insulina glargina con otra insulina o diluyente, asegúrese de que ninguna otra sustancia se encuentre en el interior de la jeringa antes de su uso.

La acción prolongada de la insulina glargina está relacionada con la velocidad de liberación de la insulina después de la inyección subcutánea. Puede ocurrir hipoglucemia severa en el caso de la aplicación intravenosa de la dosis. No inyectar insulina glargina por vía intravenosa.

La inyección de insulina glargina no se puede administrar para el tratamiento de la diabetes cetoácida. Se recomienda la inyección intravenosa de insulina de acción corta o análoga de insulina de acción rápida.

La dosis de insulina del paciente con insuficiencia renal se puede reducir debido al lento metabolismo de la insulina.

La dosis de insulina de los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser reducida debido a la menor capacidad de gluconeogénesis y lento el metabolismo de la insulina.

Cualquier cambio a otro tipo de insulina debe estar sujeto a los consejos del médico. Si cambia la concentración, marca y tipo (insulina animal, insulina humana, análogo de insulina humana) y/o el proceso de fabricación, la dosis debe ser ajustada.

Enfermedades combinadas, en particular en infecciones, siempre resulta en aumento de la dosis de insulina

La alimentación irregular o gran cantidad de ejercicio pueden provocar hipoglucemia, que puede disminuir la atención y la reacción de los pacientes, lo que puede ser peligroso para los pacientes al hacer actividades importantes (como operar máquinas o conducción de automóviles), especialmente para los pacientes con incidencia de hipoglucemia asintomática y pacientes con incidencia de hipoglucemias frecuentes. La incidencia de la hipoglucemia generalmente se relaciona con la forma de dosificación y la dosis de insulina, que puede variar con el cambio de plan terapéutico. La insulina glargina proporciona insulina basal estable, por lo que se puede predecir que la reacción de hipoglucemia es rara; ensayos clínicos han demostrado que, en comparación con NPH, la insulina glargina tiene una menor incidencia de hipoglucemia. Se debe tener precaución especial y monitorización de la glucosa sanguínea, principalmente en pacientes en los cuales los acontecimientos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro, así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación.

Los síntomas de advertencia de hipoglucemia en algunos pacientes pueden cambiar o no de manera obvia, por lo tanto, se tiene que supervisar estrechamente nivel de

glucosa en la sangre y ajustar la dosis de insulina cuando sea necesario con el fin de reducir el riesgo de aparición de la complicación de la diabetes.

Al igual que otros tipos de insulinas, este producto es una hormona peptídica y no se recomienda su empleo para los atletas.

Uso en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia: No hay resultados de investigación sistemática para el uso de este producto en mujeres embarazadas. Para pacientes con diabetes que estén en embarazo o planean quedar embarazada se sugieren mantener un buen control del metabolismo en todo el período de embarazo y vigilar de cerca el nivel de glucosa en sangre. La dosis de insulina en el periodo de gestación se puede reducir durante los tres primeros meses y se incrementa durante el segundo y tercer trimestre.

La dosis de insulina después del parto puede reducirse rápidamente, por lo tanto, necesita ser ajustada y durante la dieta de lactancia para reducir el riesgo de hiperglucemia, se debe vigilar simultánea y cuidadosamente el nivel de glucosa en sangre.

Uso en niños: La seguridad y la eficacia de la insulina glargina en pacientes pediátricos diabéticos, necesita ser evaluadas debido a la limitada experiencia.

Uso en ancianos: La dosis de insulina puede reducirse en pacientes diabéticos mayores de edad debido a la insuficiencia renal progresiva.

Reacciones adversas:

Hipoglucemia: La hipoglucemia ocurre si se selecciona erróneamente la forma de dosificación de insulina, se administra en demasía y/o el control de la dieta no está en armonía con el ejercicio.

Lipodistrofia: Si el sitio de inyección no se utiliza alternativamente, puede producirse atrofia o hiperplasia lipídica.

Reacciones alérgicas: Reacciones alérgicas locales pueden ocurrir en el sitio de la inyección cuando se emplea terapia de insulina, tales como enrojecimiento, dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación; todas estas reacciones son siempre leves y temporales y desaparecerán en el tratamiento continuo. Reacciones alérgicas sistémicas pueden ocurrir de manera poco común, pero pueden poner en peligro la vida del paciente.

**Visión:** Alteraciones temporales de la visión pueden ocurrir cuando el control de la glucosa en sangre presenta cambios. Cambios patológicos de la retina de diabéticos que se puede presentar deterioro temporal debido a la mejora rápida de control de glucosa en la sangre causada por el tratamiento intensivo con insulina.

**Otras reacciones:** El tratamiento con insulina puede inducir la producción de anticuerpos de insulina. Los anticuerpos que tienen reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina aparecen en la misma frecuencia que con el tratamiento de NPH y tratamiento de la insulina glargina. Debido a la existencia de los anticuerpos de insulina se sugiere ajustar la dosis de insulina con el fin de corregir la tendencia de la hiperglucemia o hipoglucemia.

Es raro la retención de sodio y la formación de edema en el tratamiento con insulina, pero se debe prestar atención cuando el tratamiento con insulina es intensivo.

**Interacciones:**

Muchos medicamentos afectan el metabolismo de la glucosa, por lo que la dosis de insulina se debe ajustar en consecuencia.

La dosis de insulina se puede aumentar para aquellos pacientes que están tomando agentes que incrementan la glucosa en la sangre como anticonceptivos orales, corticoides y sustitutos de las hormonas tiroideas.

La dosis de insulina en diabéticos puede ser reducido para aquellos que están tomando agentes que disminuyen la glucosa en la sangre, como antidiabéticos orales, salicilatos (aspirina), antibióticos de sulfonamida y algunos antidepresivos. En tal caso, los pacientes deben consultar a su médico sobre los medicamentos que están tomando.

**Dosificación y Grupo Etario:**

El producto contiene como activo insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Por tal motivo debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 6 años con Diabetes Mellitus Tipo II.

**Vía de Administración:** Subcutánea

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de 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 los datos de inmunogenicidad obtenidos de los estudios clínicos presentados, incluyendo la validación de las metodologías analíticas utilizadas en el desarrollo del producto.

### 3.1.3.5. ALBÚMINA HUMANA AL 20% CON BAJO CONTENIDO DE SAL

Expediente : 19907095  
 Radicado : 2015058375  
 Fecha : 2015/05/12  
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
 Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición:

Cada 1000 mL de solución contiene 200 g de proteína de plasma humano de la cual albúmina es por lo menos 96%

Forma farmacéutica: Solución para administración intravenosa

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y el uso de un coloide es apropiado. La elección de albúmina sobre un coloide artificial dependerá de la situación individual del paciente, basado en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Albúmina o a uno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Si ocurren reacciones alérgicas, o anafilácticas, se debe detener la infusión inmediatamente. En caso de shock, el tratamiento debe seguir las recomendaciones actuales para la terapia de choque.

La albúmina se podría utilizar con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa

El efecto coloidal osmótico de Albúmina Humana al 20% es de aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administran concentrados de albúmina, se debe tener cuidado para asegurar la hidratación adecuada del paciente. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para evitar la sobrecarga circulatoria y la hiperhidratación, respectivamente.

Soluciones de Albúmina Humana al 20-25% son relativamente bajas en electrolitos comparadas con soluciones de Albúmina Humana de 4-5%. Cuando la albúmina es suministrada, el estado de electrolitos del paciente podría ser monitoreado y se tomarían los pasos apropiados para restaurar o mantener el balance electrolítico.

Las soluciones de Albúmina no deben ser diluidas con agua para inyección, pues podría ser causante de hemólisis.

Si se van a reemplazar volúmenes relativamente altos, se deben hacer controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para asegurar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Una hipervolemia puede ocurrir si la dosis y tasa de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular), o incremento de la presión sanguínea, presión venosa elevada y edema pulmonar, la infusión será detenida inmediatamente.

Cuando los medicamentos son fabricados a partir de plasma o sangre humana, ciertas medidas de precaución se tienen en cuenta para prevenir infecciones que podrían contagiar a los pacientes. Estas incluyen una selección cuidadosa de sangre y donadores de plasma para asegurarnos que el riesgo de transportar infecciones sean

excluidas, además pruebas a cada uno de los donadores y a la combinación de plasma se realizan para evitar virus e infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos de inactivación o remoción de virus en el proceso de obtención del producto a partir de sangre o plasma. A pesar de estas medidas, cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, la posibilidad de contraer una infección no puede ser excluida. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de infecciones.

No hay reporte de transmisiones de virus con albúmina fabricada con las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Es recomendable que cada vez que se reciba una dosis de Albúmina Humana al 20% de Biotest, el nombre y número de lote se registren para mantener un registro de lotes usados.

#### Embarazo y lactancia:

No se ha establecido, mediante estudios clínicos controlados, la seguridad de Albúmina Humana al 20% de Biotest durante el embarazo. Sin embargo, la experiencia clínica con Albúmina sugiere que no hay efectos adversos en el curso del embarazo, o en el feto. Los estudios experimentales en animales, son insuficientes para sustentar la seguridad con respecto a reproducción, desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y desarrollo pre y postnatal. Sin embargo, la Albúmina es un componente normal de la sangre humana.

Reacciones adversas: Reacciones moderadas tales como rubor, urticaria, fiebre y náuseas, ocurren raramente.

Efectos indeseables como escalofrío, vómito, eritema, disminución en la presión sanguínea con taquicardia o disnea, ocurre en muy pocos casos. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando la tasa de infusión se disminuye o se detiene. Muy rara vez reacciones severas como un shock puede ocurrir. En estos casos, la infusión se debería detener e iniciar un tratamiento apropiado.

Para información del riesgo de infección ve, “Especiales precauciones y especiales advertencias para su uso”. Se recomienda que el paciente comunique a su médico o farmacéutico los efectos secundarios no mencionados anteriormente que se puedan manifestar.

Interacciones: No se conocen interacciones de la Albúmina Humana con otros productos.

Dosificación y Grupo Etario:

Instrucciones de posología y duración de la administración:

En general, la dosis y velocidad de infusión deben ser ajustadas a los requerimientos individuales de cada paciente.

Dosis:

La dosis requerida depende del tamaño del paciente, la severidad del trauma o la enfermedad y una pérdida continua de fluido y proteína. Para determinar la dosis requerida se deben utilizar medidas de adecuación del volumen circulante y no los niveles de albúmina en plasma.

Si la albúmina humana es administrada, el funcionamiento hemodinámico podría monitorearse regularmente; esto podría incluir:

- Presión arterial y pulso
- Presión en vena central
- Presión en arteria pulmonar
- Producción de orina
- Electrolitos
- Hematocrito / Hemoglobina

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto Marzo de 2008

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

**Indicaciones:** Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y el uso de un coloide es apropiado.

La elección de albúmina sobre un coloide artificial dependerá de la situación individual del paciente, basado en recomendaciones oficiales.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la Albúmina o a uno de sus excipientes.

**Precauciones y Advertencias:**

Si ocurren reacciones alérgicas, o anafilácticas, se debe detener la infusión inmediatamente. En caso de shock, el tratamiento debe seguir las recomendaciones actuales para la terapia de choque.

La albúmina se podría utilizar con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa

El efecto coloidal osmótico de Albúmina Humana al 20% es de aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administran concentrados de albúmina, se debe tener cuidado para asegurar la hidratación adecuada del paciente. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para evitar la sobrecarga circulatoria y la hiperhidratación, respectivamente.

Soluciones de Albúmina Humana al 20-25% son relativamente bajas en electrolitos comparadas con soluciones de Albúmina Humana de 4-5%. Cuando la albúmina es suministrada, el estado de electrolitos del paciente podría ser monitoreado y se tomarían los pasos apropiados para restaurar o mantener el balance electrolítico.

Las soluciones de Albúmina no deben ser diluidas con agua para inyección, pues podría ser causante de hemólisis.

Si se van a reemplazar volúmenes relativamente altos, se deben hacer controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para asegurar la sustitución

adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Una hipervolemia puede ocurrir si la dosis y tasa de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular), o incremento de la presión sanguínea, presión venosa elevada y edema pulmonar, la infusión será detenida inmediatamente.

Cuando los medicamentos son fabricados a partir de plasma o sangre humana, ciertas medidas de precaución se tienen en cuenta para prevenir infecciones que podrían contagiar a los pacientes. Estas incluyen una selección cuidadosa de sangre y donadores de plasma para asegurarnos que el riesgo de transportar infecciones sean excluidas, además pruebas a cada uno de los donadores y a la combinación de plasma se realizan para evitar virus e infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos de inactivación o remoción de virus en el proceso de obtención del producto a partir de sangre o plasma. A pesar de estas medidas, cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, la posibilidad de contraer una infección no puede ser excluida. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de infecciones.

No hay reporte de transmisiones de virus con albúmina fabricada con las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Es recomendable que cada vez que se reciba una dosis de Albúmina Humana al 20% de Biotest, el nombre y número de lote se registren para mantener un registro de lotes usados.

#### **Embarazo y lactancia:**

No se ha establecido, mediante estudios clínicos controlados, la seguridad de Albúmina Humana al 20% de Biotest durante el embarazo. Sin embargo, la experiencia clínica con Albúmina sugiere que no hay efectos adversos en el curso del embarazo, o en el feto. Los estudios experimentales en animales, son insuficientes para sustentar la seguridad con respecto a reproducción, desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y desarrollo pre y postnatal. Sin embargo, la Albúmina es un componente normal de la sangre humana.

**Reacciones adversas:** Reacciones moderadas tales como rubor, urticaria, fiebre y náuseas, ocurren raramente.

**Efectos indeseables** como escalofrío, vómito, eritema, disminución en la presión sanguínea con taquicardia o disnea, ocurre en muy pocos casos. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando la tasa de infusión se disminuye o se detiene. Muy rara vez reacciones severas como un shock puede ocurrir. En estos casos, la infusión se debería detener e iniciar un tratamiento apropiado.

Para información del riesgo de infección ve, “Especiales precauciones y especiales advertencias para su uso”. Se recomienda que el paciente comunique a su médico o farmacéutico los efectos secundarios no mencionados anteriormente que se puedan manifestar.

**Interacciones:** No se conocen interacciones de la Albúmina Humana con otros productos.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Instrucciones de posología y duración de la administración:**

En general, la dosis y velocidad de infusión deben ser ajustadas a los requerimientos individuales de cada paciente.

**Dosis:**

La dosis requerida depende del tamaño del paciente, la severidad del trauma o la enfermedad y una pérdida continua de fluido y proteína. Para determinar la dosis requerida se deben utilizar medidas de adecuación del volumen circulante y no los niveles de albúmina en plasma.

Si la albúmina humana es administrada, el funcionamiento hemodinámico podría monitorearse regularmente; esto podría incluir:

**Presión arterial y pulso**

**Presión en vena central**

**Presión en arteria pulmonar**

**Producción de orina**

**Electrolitos**

**Hematocrito / Hemoglobina**

**Vía de Administración:** Intravenosa

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

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Marzo de 2008, para el producto de la referencia.**

### 3.1.3.6. CUROSURF

Expediente : 19906076  
 Radicado : 2015056009  
 Fecha : 2015/05/06  
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
 Fabricante : Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Composición: Cada vial de 3,0 mL contiene 240 mg de la fracción fosfolípida de pulmón porcino (80 mg/mL)

Forma farmacéutica: Suspensión estéril inyectable

Indicaciones: Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR).

Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de RDS.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de empleo:

Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el

tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por Órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos 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 ( $< 1/10.000$ ); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA                                    | Reacciones adversas                     | Frecuencia     |
|--|---|----------------|
| Infecciones e infestaciones  | Sepsis                                  | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso  | Hemorragia intracraneal                 | Poco frecuente |
| Trastornos cardíacos   | Bradicardia                             | Rara           |
| Trastornos vasculares  | Hipotensión                             | Rara           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                                  | Displasia broncopulmonar                | Rara           |
|  | Pneumotórax                             | Poco frecuente |
|  | Hemorragia pulmonar                     | Rara           |
|  | Hiperoxia                               | No conocida    |
|  | Cianosis neonatal                       | No conocida    |
| Exploraciones complementarias  | Apnea                                   | No conocida    |
|  | Reducción de la saturación de oxígeno   | Rara           |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Electroencefalograma anormal            | No conocida    |
|  | Complicación de intubación endotraqueal | No conocida    |

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO<sub>2</sub>.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con Curosurf (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de Curosurf, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

Interacciones: No se conocen.

Dosificación y grupo etario:

Curosurf debe ser administrado sólo en ámbito hospitalario, por personal médico capacitado y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

Tratamiento: como dosis de carga se recomienda una administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300 400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

Profilaxis: Administrar 100 200 mg/Kg (1,25 2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6 12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300 400 mg/kg)

Forma de administración:

Curosurf se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril.

Curosurf puede ser administrado:

a. Desconectando al niño del respirador mecánico

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambú y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

c) Intubación Surfactante Extubación (INSURE)

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).

Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno. De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

Vía de Administración: Intravenosa

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 aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para renovación de Registro Sanitario
- Inserto diciembre de 2011

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

**Indicaciones:** Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR).

**Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de RDS.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf.

**Precauciones y Advertencias:**

**Advertencias especiales y precauciones de empleo:**

**Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.**

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno, debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones:

asfisia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por Órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos 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 ( $< 1/10.000$ ); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA   | Reacciones adversas                   | Frecuencia     |
|---|---------------------------------------|----------------|
| Infecciones e infestaciones                         | Sepsis                                | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Hemorragia intracraneal               | Poco frecuente |
| Trastornos cardíacos                                | Bradicardia                           | Rara           |
| Trastornos vasculares                               | Hipotensión                           | Rara           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Displasia broncopulmonar              | Rara           |
|   | Pneumotórax                           | Poco frecuente |
|   | Hemorragia pulmonar                   | Rara           |
|   | Hiperoxia                             | No conocida    |
|   | Cianosis neonatal                     | No conocida    |
| Exploraciones                                       | Apnea                                 | No conocida    |
|   | Reducción de la saturación de oxígeno | Rara           |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| <b>complementarias</b>   | <b>Electroencefalograma anormal</b>     | <b>No conocida</b> |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Complicación de intubación endotraqueal | No conocida        |

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>). Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO<sub>2</sub>.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con Curosurf (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de Curosurf, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

**Interacciones: No se conocen.**

**Dosificación y grupo etario:**

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

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

Acta No. 14 de 2015 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Curosurf debe ser administrado sólo en ámbito hospitalario, por personal médico capacitado y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SDR.

**Tratamiento:** como dosis de carga se recomienda una administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300 400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SDR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

**Profilaxis:** Administrar 100 200 mg/Kg (1,25 2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6 12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SDR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300 400 mg/kg)

#### Forma de administración:

Curosurf se presenta en viales listos para el uso, que deben conservarse a temperaturas comprendidas entre +2 y +8 °C

Antes de su utilización, el vial debe calentarse a temperatura ambiente, por ejemplo sujetándolo entre las manos durante unos minutos, e invertirse suavemente varias veces, sin agitar, hasta obtener una suspensión uniforme.

La suspensión debe extraerse del vial mediante una aguja y una jeringa estéril.

Curosurf puede ser administrado:

#### a. Desconectando al niño del respirador mecánico

Desconectar al niño momentáneamente del respirador mecánico y administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea a través del tubo endotraqueal. Mantener aproximadamente durante un minuto la ventilación asistida con ambú y luego conectar de nuevo al niño al respirador mecánico en las mismas condiciones que antes de la administración. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera;

### b. Sin desconectar al niño del respirador mecánico

Administrar de 1,25 a 2,5 ml/kg (100-200 mg/kg) de suspensión en un bolo único, directamente en la parte inferior de la tráquea mediante el paso de un catéter dentro del tubo endotraqueal a través del puerto de succión. Si se requieren dosis adicionales (1,25 ml/kg equivalentes a 100 mg/kg), pueden administrarse de la misma manera.

### c) Intubación Surfactante Extubación (INSURE)

Hay una tercera opción que consiste en intubar al niño con la única finalidad de administrar el surfactante. Las dosis son las mismas que se indican para las opciones a) y b). En este caso el niño se ventila manualmente y, tras haberle administrado el surfactante y haberlo extubado, es posible aplicar la ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP).

Independientemente del modo de administración, se recomienda el control frecuente de los gases hemáticos dado que, posteriormente a la administración, se presenta generalmente un aumento inmediato del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

De todos modos se aconseja efectuar la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno para prevenir la hiperoxia.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica-Uso Institucional

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto diciembre de 2011, para el producto de la referencia.

#### 3.1.3.7. HUMIRA TM

Expediente : 19939766  
 Radicado : 2015047128  
 Fecha : 2015/04/17  
 Fecha CR : 2015/05/12  
 Interesado : Abbvie S.A.S.  
 Fabricante : Vetter Pharma Fertigung GMBH & CO. KG

Composición: Cada jeringa prellenada y vial contiene 40 mg de adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Adultos:

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). Humira 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 placa 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. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Humira® 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:

Humira® 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.

Humira® 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.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita conceptuar sobre el radicado de la referencia con respecto a la modificación: Inclusión de un fabricante adicional de la IFA, correspondiente a la misma compañía de manufactura actualmente aprobada LONZA, se solicita inclusión de otro domicilio (SINGAPUR), no se afectan las características del producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

### 3.1.3.8. BETA FERON.

Expediente : 202595  
 Radicado : 2015044573  
 Fecha : 2015/04/13  
 Interesado : Bayer Pharma A.G.

Composición: Cada mL tras reconstitución contiene interferon Beta-1B (Equivalente A 8000000 U.I./ML.) 0.25000 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Esclerosis múltiple.

Contraindicaciones: Embarazo, hipersensibilidad al principio activo o a la albumina humana, pacientes con historia de alteraciones depresivas graves y/o ideación suicida, hepatopatía descompensada, epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de tercer nivel el producto en mención que consiste en: “El llenado y liofilización del producto que actualmente ejecutado para un tamaño de lote aproximadamente para 96120 viales. El proceso de validación del proceso vigente fue ejecutado en el año 2007. En el año 2011 un incremento del tamaño de lote de aproximadamente 1145000 viales fue validado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

### 3.1.3.9. KOGENATE FS FACTOR ANTIHEMIFILICO RECOMBINANTE 2000 UI

Expediente : 20021928  
 Radicado : 2014167150  
 Fecha : 2014/12/16  
 Fecha CR : 2015/05/19  
 Interesado : Bayer Health Care Llc.

Composición: Cada frasco vial contiene 2000 UI de factor antihemofílico recombinante

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.
- Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia a.
- Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones: Intolerancia conocida o reacciones alérgicas a los componentes de la preparación.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipersensibilidad conocida a la proteína del ratón o hamster los pacientes deben ser informados que la posible aparición de opresión torácica mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión, puede ser síntoma de hipersensibilidad y reacción anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión en caso de shock

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de tercer nivel el producto en mención que consiste en "Actualización del Proceso de Fabricación de la Sustancia Activa por incorporación de un congelamiento adicional de la bolsa de células EVA y ciclo de deshielo para permitir que el proceso sea más flexible".

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

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

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

Resistencia a Heparina:

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

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

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

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

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

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

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

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

**Advertencias: Errores fatales de medicación:**

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

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

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

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

**Cardiovasculares:** Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.

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

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

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

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

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

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

**Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombosis y Trombocitopenia Inducida por Heparina (TTIH):** La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) es una reacción seria mediada por anticuerpos que se produce de la agregación irreversible de las plaquetas. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombosis venosa y arterial, una condición llamada Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH). Los eventos tromboticos pueden también ser la presentación inicial de TTIH. Estos eventos tromboembólicos serios incluyen trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, trombosis de vena cerebral, isquemia de las extremidades, apoplejía, infarto de

miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena en las extremidades que pueden conllevar a amputación y posiblemente a la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe monitorearse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm<sup>3</sup> o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse inmediatamente y, considerarse anticoagulantes alternos, si los pacientes requieren continuar con la anticoagulación.

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

#### Toxicidad por Alcohol Bencílico:

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

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

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

#### Reacciones adversas:

Hemorragia: La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o hemorragia menor durante la terapia puede usualmente controlarse mediante la interrupción del medicamento. Debe tenerse en cuenta que hemorragia gastrointestinal o de las vías urinarias durante la terapia con anticoagulantes pueden indicar la presencia de una

lesión oculta subyacente. La hemorragia puede ocurrir en cualquier área pero algunas complicaciones hemorrágicas pueden ser difíciles de detectar:

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

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

c. Hemorragia retroperitoneal.

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

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

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

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

Varias: también se han reportado osteoporosis después de administración prolongada de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote al momento de la interrupción de la Heparina Sódica. Se ha

presentado elevaciones significativas de las concentraciones de aminotransferasa (SGOT [S-AST] y SGPT [S-ALT]) en un porcentaje alto de pacientes (y pacientes sanos) que han recibido heparina.

#### Interacciones:

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

**Inhibidores de Plaquetas:** Medicamentos tales como ácido acetilsalicílico, dextran, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, Hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación de plaquetas (la principal defensa hemostática de los pacientes heparinizados) puede inducir hemorragia y deberá utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo heparina sódica.

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

#### Interacciones Medicamentosas/con Pruebas de Laboratorio:

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

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

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

#### Cambio a anticoagulante oral:

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

de heparina durante varios días después que el tiempo de protrombina haya alcanzado el intervalo terapéutico. La terapia de heparina puede entonces interrumpirse sin disminución gradual de la dosis.

Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina:

Aunque la dosis debe ajustarse para cada paciente de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio apropiadas, las siguientes pautas posológicas pueden utilizarse como guía. Para la inyección subcutánea profunda (intragrasa) la dosis recomendada (basada en un paciente de 150 lb [68 kg]) es 5000 unidades por inyección IV, seguida por 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, subcutáneamente después de cada 8 horas o cada 12 horas. Para cada inyección debe utilizarse un área diferente para evitar el desarrollo de hematoma masivo y la dosis recomendada de 8000 a 10.000 unidades de una solución concentrada o una dosis inicial de 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada. Para inyección intravenosa intermitente la dosis inicial es 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP y después de cada 4 a 6 horas la dosis recomendada es 5000 a 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 o 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9 IP. Para la perfusión intravenosa inicial 5000 unidades por inyección IV y luego 20.000 a 40.000 unidades continuas/24 horas en 1000 ml de Solución de Cloruro de Sodio para inyección al 0,9% IP (o alguna solución compatible) para perfusión.

Uso Pediátrico:

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

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

Dosis de Mantenimiento:

Lactantes: 25 a 30 unidades/kg/hora

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

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

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

Monitoreo:

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

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

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

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo posoperatorio:

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

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

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

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

Vía de Administración: Intramuscular, Intravenosa o subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.3.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no se incluye el método de fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) heparina de origen animal. Adicionalmente, no se cuenta con información postmercadeo del producto.

Por último, se presenta confusión en cuanto al fabricante reportado en el formulario y el fabricante de los lotes con los que se realizaron las pruebas de caracterización.

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

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

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

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

Tratamiento del tromboembolismo arterial periférico.

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

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

Contraindicaciones:

- Si es alérgico (hipersensible) a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de Heparina sódica 5.000 UI/mL;
- Si padece hemorragia activa o enfermedades que conllevan un riesgo de hemorragia (excepto coagulación intravascular diseminada);
- Si tiene lesiones internas susceptibles de sangrar, como úlcera péptica activa, aneurismas (ensanchamiento o abombamiento anormales de una porción de una

arteria), accidente cerebrovascular (interrupción del suministro de sangre al cerebro), etc.

- En ciertos casos de déficit de plaquetas en la sangre (trombocitopenia);
- Si ha pasado recientemente por una intervención quirúrgica en el sistema nervioso central, ojos u oídos
- Si padece endocarditis bacteriana aguda (infección en el corazón debido a la acción bacteriana)
- En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de prevención, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

Precauciones: Embarazo y lactancia

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

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

Advertencias:

La heparina no es para uso intramuscular.

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

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

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

Reacciones adversas:

Frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

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

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

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

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

Raros (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

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

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

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

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

Interacciones: Anticoagulantes orales (medicamentos para hacer la sangre menos espesa), agentes que afecten la función plaquetaria, como ácido acetilsalicílico o

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

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

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

Fármacos que incrementan la concentración de potasio en la sangre.

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

Dosificación y grupo etario:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Uso pediátrico:

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

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

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

#### Cirugía del corazón y de los vasos sanguíneos:

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

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

Bajas dosis de profilaxis de tromboembolismo postoperatorio:

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

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

Los pacientes con trastornos de la coagulación, los que tienen la neurocirugía, la anestesia espinal, cirugía ocular, o de las operaciones potencialmente sanguíneas deben ser excluidos, así como los pacientes que reciben anticoagulantes orales o plaquetas fármacos activos. El valor de este tipo de profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido. La posibilidad de aumento de hemorragias durante la cirugía o después de la operación hay que tener en cuenta. Si se produce tal hemorragia, la interrupción de la heparina y la neutralización con protamina Sulfato es aconsejable. Si la evidencia clínica de tromboembolismo se desarrolla a pesar de la profilaxis de dosis baja, dosis terapéuticas completas de anticoagulantes deberían recibir menos que esté contraindicado. Todos los pacientes deben ser examinados antes de la heparinización para descartar trastornos de la coagulación y la supervisión deben realizarse con pruebas de coagulación adecuados justo antes de la cirugía. Los valores de coagulación de la prueba deben ser normales o sólo ligeramente elevados. Generalmente, no hay necesidad de un seguimiento diario de los efectos de las dosis bajas de heparina en pacientes con parámetros de coagulación normales.

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

Transfusión de sangre:

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

100 mL de sangre entera.

Muestras de laboratorio:

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

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

Vía de administración: Intravenosa o subcutanea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no se incluye el método de fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) heparina de origen animal. Adicionalmente, no se cuenta con información postmercadeo del producto.

### 3.1.3.12. TERIPAX®

Expediente : 20084031  
 Radicado : 2014137257/2015048303  
 Fecha : 2015/04/24  
 Interesado : Humax Pharmaceutical  
 Fabricante : Virchow Biotech Pvt. Ltd

Composición: Cada mL contiene teriparatida (hormona recombinante humana paratiroidea) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones:

Teripax<sup>®</sup> 250 µg/ml vial por 5 mL

Teripax<sup>®</sup> 250 µg/ml pen por 3 mL

Indicaciones: Teripax<sup>®</sup> está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Contraindicaciones: Teripax<sup>®</sup> no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años.

Teripax<sup>®</sup> no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

Precauciones:

#### Urolitiasis:

La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

#### Hipotensión ortostática:

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

#### Insuficiencia renal:

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

#### Población adulta más joven:

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada.

En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

#### Duración del tratamiento:

Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

#### Reacciones adversas:

#### Reacciones adversas:

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo así:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

|  |
|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático<br><i>Frecuentes:</i> Anemia   |
| Trastornos del sistema inmunológico<br><i>Raras:</i> Anafilaxia  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición<br><i>Frecuente:</i> Hipercolesterolemia<br><i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia<br><i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L   |
| Trastornos psiquiátricos<br><i>Frecuentes:</i> Depresión   |
| Trastornos del sistema nervioso<br><i>Frecuentes:</i> Mareo; Cefalea, Ciática, síncope.  |
| Trastornos del oído y del laberinto<br><i>Frecuentes:</i> Vértigo  |
| Trastornos cardíacos<br><i>Frecuentes:</i> Palpitaciones<br><i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia  |
| Trastornos vasculares<br><i>Frecuentes:</i> Disnea<br><i>Poco frecuentes:</i> Enfisema   |
| Trastornos gastrointestinales<br><i>Frecuentes:</i> Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico<br><i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo<br><i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo<br><i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades<br><i>Frecuentes:</i> Calambres musculares<br><i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*   |
| Trastornos renales y urinarios<br><i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis<br><i>Raras:</i> Fallo/Insuficiencia renal   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración<br><i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección<br><i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección<br><i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico) |
| Exploraciones complementarias<br><i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina  |
| *Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.  |

#### Descripción de las reacciones adversas:

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia  $\geq 1\%$  comparado con placebo: vértigo, náusea, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

La teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

#### Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina.

Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

#### Dosis y administración:

#### Posología:

La dosis recomendada de Teripax<sup>®</sup> es de 20 microgramos, administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Teripax<sup>®</sup> sea de 24 meses.

El ciclo de 24 meses de tratamiento con Teripax<sup>®</sup> no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con Teripax<sup>®</sup> los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo:

El uso de Teripax<sup>®</sup> está contraindicado.

Lactancia:

No se sabe si Teripax<sup>®</sup> se distribuye en la leche materna. No se recomienda el uso en mujeres que estén lactando.

Pediátrico:

No hay experiencia en niños con el uso de Teripax<sup>®</sup>. No puede usarse en pacientes pediátricos o adolescentes con epífisis abierta.

Ancianos:

No es necesario un ajuste en la dosis.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica -Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003663 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

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

### 3.1.3.13. OCTOFACTOR®

Expediente : 20079897  
 Radicado : 2014088559/2015018282/15023198  
 Fecha : 2015/02/18  
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Zao Generium

Composición: Cada vial de medicamento contiene BDD-rFVIII, moroctocog alfa 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones comerciales: Liofilizado para solución para inyección intravenosa de 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 2,000 UI en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensadas con aluminio y plástico con tapas de seguridad.

5 ml de disolvente (solución de cloruro sódico al 0,9% para inyección) en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensados con tapas de seguridad de aluminio-plástico

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor de coagulación VIII) a la edad de 18 años o más.

Nota: Octofactor no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado en la enfermedad de Willebrand

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las proteínas del hámster e intolerancia a cualquiera de los componentes del medicamento. En niños menores a 18 años (no hay datos disponibles).

Precauciones: Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica

Advertencias: La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas (IgG) dirigidos contra el factor VIII. Clínicamente, se puede expresar en forma de una respuesta insuficiente a la terapia. El título del inhibidor se mide en unidades Bethesda (UB) por 1 ml de plasma. Se lleva a

cabo análisis de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea cuando es imposible lograr el esperado nivel de actividad del factor VIII de coagulación sanguínea o para detener una hemorragia calculando en forma adecuada perfusión de la dosis. Cuando la concentración de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea es alta ( $> 10$  BU), la terapia con Octofactor puede parecer ineficaz. En este caso, puede ser necesario el aumento de la dosis del fármaco o terapia específica respectiva. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor durante los primeros 20 días después de la exposición al medicamento.

La inyección intravenosa de medicamentos proteicos, incluyendo Octofactor, puede estar acompañada del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. En caso de cualquier desarrollo de reacciones alérgicas o anafilácticas, la administración de Octofactor se debe detener de inmediato y se debe iniciar el tratamiento respectivo. El medicamento no se ha estudiado en pacientes de edad mayor. La dosis del medicamento en pacientes de 55+ años debe ajustarse individualmente.

Reacciones adversas: De acuerdo con los resultados de los ensayos pre-clínicos, incluidos los ensayos de toxicidad, Octofactor pertenece a la clase de fármacos de baja toxicidad. Irritación, potencial mutagénico y pirogénico no fueron revelados en Octofactor.

El uso de moroctocog alfa algunas veces puede causar algunos efectos de las siguientes categorías: muy frecuentes (con frecuencia de  $> 1/10$ ), frecuentes (con frecuencia de  $> 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes (con frecuencia de  $> 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos secundarios se enumeran en orden descendente de su grado de severidad.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Neuropatía, mareos, somnolencia, disgeusia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos.

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Astenia, pirexia.

Poco frecuentes: Escalofríos / sensación de frío, inflamación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar inyección.

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

Muy frecuentes: Producción de inhibidores del factor VIII en los pacientes no tratados previamente (PUPs).

Común: Producción de inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea en pacientes tratados previamente (PTPs).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Anorexia.

#### Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones.

#### Trastornos vasculares

Frecuentes: Hemorragia o hematoma.

Poco frecuentes: Hipotensión, tromboflebitis, vasodilatación, enrojecimiento.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos.

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

Poco frecuentes: Urticaria, prurito, exantema, hiperhidrosis.

#### Trastornos del sistema músculo-esqueléticos

Frecuentes: Artralgia

Poco frecuentes: Mialgia, debilidad muscular.

#### Hallazgos de laboratorio

Poco frecuentes: Aumento de la actividad de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatina fosfoquinasa, aumento de la concentración de bilirrubina.

#### Procedimientos médicos y quirúrgicos

Frecuentes: Complicaciones del acceso vascular.

Durante el tratamiento con moroctocog alfa, también había reportado los siguientes efectos adversos: Parestesias, fatigabilidad, y reducción de la agudeza visual, acné, gastritis, gastroenteritis y dolores.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas (cuyas expresiones potenciales pueden ser los siguientes: edema angioneurótico, sensación de ardor y contracción en el sitio de inyección, escalofríos, hiperemia, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo,

náuseas, ansiedad, taquicardia, sensación de compresión en la caja torácica, sensación de pinchazos, vómitos, sibilancias) se informaron con poca frecuencia en el curso del tratamiento con moroctocog alfa. En algunos casos, pueden progresar

Interacciones: La interacción con otros medicamentos no ha sido estudiada

Dosificación y grupo etario:

- Adultos mayores de 18 años:

El Octofactor se administra por medio de una infusión vía intravenosa en 5-10 minutos, después de la reconstitución del polvo liofilizado con solvente, para inyección.

El número de unidades del factor VIII administrado es expresado en Unidades Internacionales (IU). Una IU de actividad del factor de coagulación VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

La actividad del factor VIII en plasma se expresa ya sea en porcentaje (relativo a los valores normales en plasma humano) o en IU por unidad de volumen (IU/dL).

Los cálculos de la dosis de factor VIII requeridos, se basa en hallazgos empíricos que 1IU de factor VIII por 1kg de peso corporal incrementa la actividad del factor VIII en plasma un promedio de 2 IU/dL, que es aproximadamente 2% de la actividad normal.

La dosis única de Octofactor se calcula por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{IU Requerida} \\ \text{Número del factor VIII} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Factor requerido} \\ \text{Incremento en la} \\ \text{actividad VIII} \times 0.5 \\ \text{(IU/kg por IU/dL)} \\ \text{(\% o IU/dL.)}$$

En donde el valor de 0.5 (IU/kg por IU/dL) corresponde al doble del incremento del grado de reactivación que es típicamente reportado después de la infusión de factor VIII.

Debido al grado de reactivación in vivo y la diferencia del periodo de vida media del medicamento, las diferencias individuales de los pacientes al tratamiento con el factor de coagulación sanguínea recombinante VIII B, son posibles.

Durante la terapia de remplazo con Octofactor, así como en una cirugía mayor, la actividad del factor de coagulación VIII en el plasma debe ser monitoreado por métodos de laboratorio. En caso de que se presenten evidencias de sagrado expresados en la

siguiente tabla, los niveles de actividad del factor VIII en el plasma sanguíneo no deben descender por debajo de los niveles estipulados (en % de la actividad normal o en IU/dL) durante el periodo de tiempo respectivo

Tabla para calcular la dosis de Octofactor para diferentes tipos de sangrados y cirugías

| Tipo de sangrado o cirugía                              | Actividad del factor VIII de coagulación sanguínea requerida (% o IU/dL) | Intervalo de infusión (horas)/ duración de la terapia (días)  |
|---|--|---|
| <b>Sangrado</b>   |  |   |
| Hemartrosis temprana, sangrado muscular u oral          | 20-40  | Repetir cada 12-24 horas durante por lo menos 1 día hasta que se logre la hemostasis  |
| Hemartrosis más extensiva, sangrado muscular o hematoma | 30-60  | Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan   |
| Hemorragias en donde peligre la vida                    | 60-100   | Repetir la infusión cada 8 horas hasta que se logre la hemostasis completa, después terapia de apoyo durante 14 días con intervalos de 24 horas   |
| <b>Cirugías</b>   |  |   |
| Menores, incluyendo extracciones dentales               | 30-60  | Repetir infusiones cada 24 horas por lo menos durante un día hasta que se logre la hemostasis   |
| Mayores   | 80-100 (pre y post operatorio)   | Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que la herida sane, después terapia de apoyo por lo menos durante otros 7 días para mantener la actividad del factor VIII con un nivel de actividad entre el 30 y el 60% (IU/dL) |

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014011230 generado por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto versión junio 11 de 2014, para los productos de la referencia.

Mediante radicado 15023198 el interesado presenta alcance al radicado 2014088559 en el sentido de completar el punto 3 del auto de la referencia.

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

### 3.1.3.14. WILFACTIN® 100 UI/mL

Expediente : 20083797  
 Radicado : 2014134344  
 Fecha : 2014/10/17  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Wilfactin 500 UI/5mL  
 Wilfactin 2000UI/20mL

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

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no

ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desordenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseas agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)

Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.

En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detecto inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embolicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección:

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

#### Inyecciones posteriores:

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varios días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

#### Profilaxis:

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

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

### 3.1.3.15. BOTOX® BTX-A® 200U

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Expediente : 20019432  
 Radicado : 2015018520  
 Fecha : 2015/02/19  
 Interesado : Allergan de Colombia S.A.  
 Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 200 UI de toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonias
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis Espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Contraindicaciones: En individuos con una hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis

o Síndrome Eaton Lambert, o en presencia de infección en los sitios propuestos para la inyección.

#### Precauciones y Advertencias:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación, los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de Blefaroespasma, espasmo hemifacial o Distonía Cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Reacciones adversas:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

#### Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

#### Dosificación y grupo etario:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Vía de administración: Intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión: B50200CDS17JUL2014

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

### 3.1.3.16. CIMAHER

Expediente : 20086153  
 Radicado : 2014157585  
 Fecha : 2014/11/28  
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.  
 Fabricante : Cimab S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Bulbo por 10 mL de cimaher 5 mg/mL; caja x 4 bulbos c/u por 10 mL de cimaher 5 mg/mL

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).

**Contraindicaciones y advertencias:** Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

**Precauciones:** Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial. Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

**Interacciones:** Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad anti tumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con quimioterapia.

**Dosificación y grupo etario:** La dosis recomendada es 200 o 400 mg administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitantemente con radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrara una dosis de 200 mg o 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

**Vía de administración:** Intravenosa

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión 02 noviembre 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y de acuerdo con el concepto emitido en el numeral 3.6.2. de la presente Acta, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe presentar un consolidado de los eventos adversos presentados durante su comercialización a nivel mundial.

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. POLYGYNAX® CÁPSULA VAGINAL POLYGYNAX® VIRGO CÁPSULA VAGINAL

Expediente : 20086509  
 Radicado : 2014161401/2015059107  
 Fecha : 2015/05/13  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : Innothera Chouzy

Composición:

Polygynax® Cápsula Vaginal  
 Cada Cápsula Vaginal contiene:  
 Sulfato de Neomicina 35 000 UI  
 Sulfato de Polimixina B 35 000 UI  
 Nistatina 100 000 UI

Polygynax® Virgo Cápsula Vaginal  
 Cada Cápsula Vaginal contiene:  
 Sulfato de Neomicina 35 000 UI  
 Sulfato de Polimixina B 35 000 UI  
 Nistatina 100 000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula vaginal

Indicaciones: Tratamiento local de vaginitis debido a gérmenes sensibles y tratamiento de vaginitis no específica. Deben tomarse en cuenta las recomendaciones oficiales relacionadas con el uso apropiado de productos antibacteriales.

Contraindicaciones: Este producto médico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- En caso de historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes (o sensibilidad por grupo),
- En caso de uso de diafragmas y condones de látex,

- En caso de alergia al maní o la soya, debido a la presencia del aceite de soya.

Este producto farmacéutico generalmente no se recomienda con espermicidas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

En caso de intolerancia local o reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento.

La sensibilización a antibióticos por vía local puede comprometer el posterior uso del mismo antibiótico o de antibióticos relacionados que usan la misma ruta sistémica.

Precauciones de uso:

La duración del tratamiento debe ser limitada debido al riesgo de seleccionar gérmenes resistentes y la superinfección de estos gérmenes.

En ausencia de datos sobre la importancia de las fracciones de neomicina y polimixina B resorbidas por la mucosa, no puede excluirse el riesgo de efectos sistémicos, que aumentan especialmente con la insuficiencia renal.

Este producto farmacéutico contiene aceite de soya, y puede producir reacciones de hipersensibilidad (urticaria, choque anafiláctico).

Embarazo:

Debido a la presencia de un aminósido, la neomicina, que causa un riesgo ototóxico, y a la posibilidad de absorción sistémica, el uso de este producto farmacéutico no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia:

Debido a la inmadurez digestiva del recién nacido y a las propiedades farmacocinéticas de este producto farmacéutico, no se recomienda su prescripción durante la lactancia.

Reacciones adversas:

Posibilidad de eczema alérgico por contacto, esto ocurre más frecuentemente con el uso a largo plazo. Estas lesiones pueden extenderse a áreas remotas de las áreas tratadas.

El riesgo de incidencia de los efectos sistémicos tóxicos (renales, de oído) es limitado, debido a la recomendación de un periodo de tratamiento a corto plazo.

### Reporte de reacciones adversas sospechadas:

Es importante reportar las reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto farmacéutico. Esto permite una monitorización continua del equilibrio beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechada, a través del sistema nacional de reporte: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM – Agencia de Seguridad de Productos Sanitarios de Francia) y Centros Regionales de Farmacovigilancia – Sitio web: [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr).

### Interacciones:

Combinaciones contraindicadas:

+ Condones y diafragmas (látex)

Riesgo de ruptura.

Combinaciones no recomendadas:

+ Espermicidas

Es probable que cualquier tratamiento vaginal local inactive la anticoncepción con espermicidas locales.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Polygynax®:

Para adultos únicamente

Una cápsula vaginal en la noche durante 12 días.

#### Polygynax virgo:

Específicamente diseñado para niñas pequeñas y adolescentes.

Una instilación vulvo-vaginal en la noche, después de la limpieza, durante 6 días consecutivos. Instilar la suspensión medicinal en el vestíbulo y en la vagina, presionando lentamente la cápsula.

Vía de administración: Vaginal

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015004322, generado por

concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.4.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Prospectos: Información para el usuario de los productos Polygynax® y Polygynax® Virgo del 31/01/2014
- Resumen de las características de los productos Polygynax® y Polygynax® Virgo del 31/01/2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación propuesta por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.4.3., teniendo en cuenta que no presenta estudios clínicos con la asociación propuesta y la información anexada es muy general de grupos de antimicrobianos por separado, incluyendo pocos estudios clínicos no comparativos y de baja casuística.

### 3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. LIPOGRAS® 60 mg

Expediente : 20075572  
 Radicado : 2015057913  
 Fecha : 2015/05/11  
 Interesado : Novamed SA  
 Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 0.06 g de orlistat

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo, junto con una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético

Contraindicaciones: Pacientes con síndrome de malabsorción crónica, así como los que presentan hipersensibilidad conocida al orlistat o a cualquiera de los componentes de la cápsula.

**Precauciones y Advertencias:** Raramente se ha presentado casos de compromiso hepático severo. Contacte a su médico en caso de presentar sensación de picazón, ojos y/o piel amarilla, orina oscura, pérdida del apetito o deposiciones de color claro.

**Reacciones adversas:**

La mayoría de las reacciones adversas son de origen gastrointestinal, debidos a la acción del orlistat de impedir la absorción de las grasas ingeridas. Estas reacciones pueden ser manchas oleosas, flatulencias con evacuación fecal, urgencia fecal, heces grasas u oleosas, evacuación oleosa, aumento de las deposiciones e incontinencia fecal. Estos efectos se pueden minimizar al disminuir el consumo de alimentos ricos en grasas. Estas reacciones digestivas son en general leves y pasajeras, pueden aparecer en los primeros tres meses del tratamiento y la mayoría de los enfermos experimenta sólo un episodio. En estudios post-comercialización (Fase IV) se ha documentado la aparición de incrementos en las transaminasas hepáticas y en la fosfatasa alcalina, así como falla hepática, algunos de estos casos requirieron de trasplante hepático o terminaron con la muerte del paciente. Se han reportado también algunos casos de hipersensibilidad, los signos y los síntomas de estos incluyeron prurito, erupción cutánea, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis; se han reportado unos casos raros de erupción bullosa. En un grupo de pacientes a riesgo de presentar trastornos de la función renal, se encontró un aumento de nefropatía aguda por oxalato. Se han reportado casos aislados de pancreatitis en pacientes que se encontraban recibiendo Orlistat, sin que se haya encontrado alguna relación causal o fisiopatológica. También se ha reportado sangrado intestinal bajo en pacientes recibiendo Orlistat.

**Interacciones:** Amiodarona: El orlistat puede disminuir la absorción de la amiodarona alterando las concentraciones plasmáticas de esta y su efecto clínico. Ciclosporina: La coadministración con ciclosporina puede disminuir los niveles plasmáticos de ciclosporina, por tanto se recomienda administrar la dosis dos horas antes ó después de orlistat. Levotiroxina: Se ha reportado la aparición de hipotiroidismo en pacientes tratados con Levotiroxina y Orlistat de manera simultánea; en caso de requerir el uso concomitante de estos dos fármacos se recomienda administrarlos con al menos cuatro horas de intervalo, además se deben monitorear los niveles de hormona tiroidea y realizar los ajustes de la dosis de Levotiroxina que sean necesarios. Vitaminas Liposolubles: Orlistat puede disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K). Warfarina: El orlistat puede alterar la absorción de vitamina K, los pacientes en tratamiento con anticoagulantes coumarínicos como la Warfarina deben ser monitorizados para ajustes de la dosis.

### Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y mayores de 18 años: La dosificación es una cápsula de 60 mg, con cada comida principal, con la alimentación ó hasta una hora después. Si no se come ó no contiene grasa una comida, puede omitirse la dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos in vivo comparativo con un producto de referencia.

### 3.1.5.2. BIOFREEZE SPRAY

Expediente : 20093324  
 Radicado : 2015064020  
 Fecha : 2015/05/22  
 Interesado : Performance Health Llc.  
 Fabricante : Performance Health Llc.

Composición: Mentol 10%

Forma farmacéutica: Spray

Indicaciones: Alivio temporal para dolores musculares y articulares menores asociados con: artritis, dolor de espalda, esguinces, torceduras.

Contraindicaciones: Dejar de utilizar y consultar con un médico si el problema empeora o si los síntomas persisten por más de 7 días o desaparecen y reaparecen.

Precauciones y Advertencias: Evitar el contacto con los ojos o membranas mucosas. No aplicar en heridas o piel dañada. No utilizar con otros ungüentos, cremas, aerosoles o

linimentos: No aplicar sobre piel irritada, o si se presenta irritación excesiva. No vendar. Lavarse las manos con agua fresca después de usar. No usar con almohadilla o dispositivo térmico.

Solo para uso externo. Venta sin formula médica, Inflamable mantener lejos del calor excesivo o llamas abiertas. Consultar con un médico antes de utilizarlo si tiene piel sensible.

Reacciones adversas: NA

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y Niños a partir de 12 años: Aplicar sobre la zona afectada un máximo de 3 a 4 veces al día.

Niños menores de 12 años: consultar con un médico.

Vía de Administración: Uso externo

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

**Composición: Mentol 10%**

**Forma farmacéutica: Solución**

**Indicaciones: Rubefaciente, contrairritante de uso externo**

**Contraindicaciones: Dejar de utilizar y consultar con un médico si el problema empeora o si los síntomas persisten por más de 7 días o desaparecen y reaparecen.**

**Precauciones y Advertencias:** Evitar el contacto con los ojos o membranas mucosas. No aplicar en heridas o piel dañada. No utilizar con otros ungüentos, cremas, aerosoles o linimentos: No aplicar sobre piel irritada, o si se presenta irritación excesiva. No vendar. Lavarse las manos con agua fresca después de usar. No usar con almohadilla o dispositivo térmico.

**Solo para uso externo. Venta sin formula médica, Inflamable mantener lejos del calor excesivo o llamas abiertas. Consultar con un médico antes de utilizarlo si tiene piel sensible.**

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

**Adultos y Niños a partir de 12 años:** Aplicar sobre la zona afectada un máximo de 3 a 4 veces al día.

**Niños menores de 12 años:** consultar con un médico.

**Vía de Administración:** Tópico

**Condición de Venta:** Venta Libre

**Norma Farmacológica:** 13.1.9.0.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.**

#### **3.1.5.3. SABRIL®**

Expediente : 20093271  
 Radicado : 2015063542  
 Fecha : 2015/05/22  
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

**Composición:** Cada sachet contiene vigabatrina 0.500 g (para reconstituir a solución oral con 10 mL de agua)

**Forma farmacéutica:** Polvo para solución oral

Indicaciones: Tratamiento de la epilepsia refractaria a otros antiepilépticos.

Contraindicaciones: Sabril® está contraindicado en pacientes que tengan una historia de hipersensibilidad a Vigabatrina o a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Defectos del campo visual: Se han reportado defectos del campo visual en cerca de 1/3 de los pacientes que reciben Vigabatrina. Los hombres pueden estar en un riesgo mayor que las mujeres.

Con base en los datos actualmente disponibles, el patrón usual es una constricción concéntrica del campo visual de ambos ojos, el cual es por lo general más marcado nasal que temporalmente. En el campo visual central (dentro de los 30 grados de excentricidad), frecuentemente se ve un defecto anular nasal.

La mayoría de los pacientes con defectos confirmados en la perimetría no han notado espontáneamente ningún síntoma previo (fueron asintomáticos), aun en los casos donde se observó un defecto severo. Por tanto, este efecto indeseable sólo puede ser detectado confiablemente mediante una perimetría sistemática, lo cual usualmente sólo es posible en pacientes con una edad superior a los 9 años de desarrollo físico.

Los casos severos de defectos en el campo visual pueden tener consecuencias prácticas para el paciente. La evidencia disponible sugiere que los defectos en el campo visual pueden persistir aún después de la suspensión del tratamiento. No se puede excluir un deterioro de los defectos del campo visual, después de que el tratamiento es suspendido.

El inicio se presenta después de meses a años de terapia con Vigabatrina.

Una asociación posible entre el riesgo de defectos en el campo visual y la extensión de la exposición de Vigabatrina, en función de dosis diaria (de 1 g a más de 3 g) y en función de la duración del tratamiento ha sido mostrada en un estudio clínico abierto.

Los datos a la fecha de tamización sistemática de participantes en los estudios clínicos parecen indicar que es bajo el riesgo de desarrollar defectos en el campo visual con la continuación de la terapia con Vigabatrina, si un paciente no ha desarrollado defectos después de 3 a 4 años de tratamiento.

Vigabatrina no debe usarse concomitantemente con medicamentos retinotóxicos.

Con base en los datos actualmente disponibles, los defectos en el campo visual pueden ser producidos por niveles incrementados de GABA en la retina.

#### Ideación y comportamiento suicida:

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados comparativos con placebo, también mostró un aumento pequeño del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este efecto no se conoce.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe considerar el tratamiento adecuado. Pacientes (y los que cuidan de ellos) deben ser advertidos de buscar consejería médica inmediatamente, si surgieran signos de ideación o comportamiento suicida.

#### Precauciones:

Vigabatrina debe usarse con precaución en los pacientes con una historia de psicosis, depresión o problemas del comportamiento. Durante la terapia con Vigabatrina se han reportado eventos psiquiátricos (como agitación, depresión, pensamiento anormal, reacciones paranoides). Estos eventos se presentaron en pacientes con o sin historia psiquiátrica, y usualmente fueron reversibles cuando las dosis de Vigabatrina se redujeron o se suspendieron gradualmente. En los estudios clínicos, la depresión se presentó en menos del 10% de los pacientes y rara vez requirió suspensión de Vigabatrina. Los eventos menos comunes incluyeron síntomas psicóticos.

Han sido reportados casos de MRI (imágenes por resonancia magnética) cerebral anormal, en particular en bebés tratados con altas dosis de Vigabatrina para tratamiento de espasmos infantiles. La importancia clínica de estos hallazgos es actualmente desconocida.

Trastornos del movimiento incluidos distonía, discinesia e hipertonía han sido reportados en pacientes tratados para espasmos infantiles. La relación riesgo/beneficio debe ser evaluado de forma individual para cada paciente. Si nuevos trastornos del movimiento ocurren durante el tratamiento con Vigabatrina se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Poco después de la iniciación del tratamiento de Vigabatrina se han descrito raros informes de síntomas de encefalopatía como sedación, estupor y confusión marcados, en asocio con lentificación no específica en el electroencefalograma. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones incluyen una dosis inicial mayor a la recomendada, un incremento de la dosis más rápido que lo recomendado y falla renal. Estos eventos han sido reversibles con posterioridad a la reducción de la dosis o a la suspensión de Vigabatrina.

#### Defectos del Campo Visual:

No se recomienda el uso de Vigabatrina en pacientes con cualquier defecto pre-existente clínicamente significativo en el campo visual.

Antes de que se inicie el tratamiento con Vigabatrina, todos los pacientes deben tener consulta oftalmológica con examen del campo visual.

Para detectar los defectos en el campo visual, si es posible con anterioridad al tratamiento y en intervalos de seis meses deben realizarse pruebas adecuadas del campo visual (perimetría) mediante el uso de una perimetría estática estandarizada (como la de Humphrey u Octopus) o de una perimetría cinética (como la de Goldmann). La perimetría estática es el método preferido para detectar los defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina.

En raras ocasiones es posible realizar una perimetría adecuada en niños menores a 9 años. En la actualidad no existe un método disponible para diagnosticar o establecer o excluir los defectos en los campos visuales in niños en los cuales no es posible realizar una perimetría.

Varios parámetros electrorretinográficos parecen estar correlacionados con los defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina; por tanto, una electrorretinografía puede ser útil sólo en los adultos que sean incapaces de cooperar en la perimetría o en los niños menores de 3 años de edad. Con base en los datos disponibles, el primer potencial oscilatorio y las respuestas de pestañeo a 30 Hz del electrorretinograma parecen estar correlacionados con defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina. Estas respuestas son demoradas y reducidas más allá de los límites normales. Tales cambios no se han visto en los pacientes tratados con Vigabatrina sin un defecto del campo visual.

El paciente y/o quien lo cuida deben recibir una descripción completa de la frecuencia e implicaciones del desarrollo de los defectos en el campo visual durante el tratamiento con Vigabatrina. Los pacientes deben ser instruidos acerca de la necesidad de que reporten cualquier nuevo problema en la visión y los síntomas que pueden estar asociados con la constricción del campo visual. Si se desarrollan los síntomas visuales, el paciente debe ser referido a un oftalmólogo.

Si los defectos en el campo visual se identifican durante el seguimiento, la decisión de continuar o suspender el tratamiento con Vigabatrina debe basarse en una evaluación individual riesgo-beneficio. Si se toma la decisión de continuar el tratamiento, debe considerarse un seguimiento más frecuente (perimetría) con el fin de detectar la progresión o prever defectos amenazantes.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar con Vigabatrina un aumento en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo el status epilepticus, o el inicio de un nuevo tipo de convulsiones. En raros casos, pueden presentarse por primera vez mioclonus o haber exacerbación de los existentes.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, el retiro repentino puede conducir a convulsiones de rebote; por tanto, se recomienda que la suspensión del tratamiento con Vigabatrina se haga mediante la reducción gradual de la dosis durante un período entre 2 y 4 semanas.

Puesto que Vigabatrina se elimina por vía renal, debe tenerse precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min. Debido a una menor depuración, en los pacientes ancianos con función renal normal o disminuida se hacen necesarias precauciones similares. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente en busca de eventos adversos tales como la sedación o la confusión.

Reacciones adversas:

Los datos agrupados de las encuestas de prevalencia sugieren que tanto como 1/3 de los pacientes que reciben terapia con Vigabatrina desarrollan defectos en el campo visual.

Las reacciones adversas fueron mayormente relacionadas con el sistema nervioso central tales como sedación, somnolencia; fatiga, y alteración de la concentración. Los efectos adversos más comúnmente reportados en los niños son excitación y agitación. La incidencia de estos efectos adversos es generalmente mayor al inicio del tratamiento y disminuye con el tiempo.

Con el tratamiento con Vigabatrina, algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo status epilepticus. Los pacientes con convulsiones mioclonicas pueden ser particularmente propensos a este efecto. En raros casos se pueden presentar por primera vez mioclonus o exacerbación de los existentes.

Las reacciones adversas, clasificadas por orden de frecuencia, se enumeran a continuación, utilizando la siguiente convención: Muy común  $\geq 10\%$ , común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ , poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ , raras  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; muy raras  $< 0,01\%$ , no conocidas (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

**Investigaciones:**

Común: aumento de peso

**Trastornos del sistema nervioso:**

Muy común: somnolencia

Común: trastorno del lenguaje, dolor de cabeza, mareo, parestesias, trastorno de atención y de la memoria, deterioro mental (trastorno del pensamiento), tremor

Poco común: coordinación anormal (ataxia); trastornos del movimiento que incluyen distonía, discinesia, hipertonía, solas o asociadas a anomalías en la resonancia magnética nuclear.

Raros: encefalopatía

Muy raros: neuritis óptica

No conocidos: casos de anomalías en la MRI, que sean sugestivas de edema citotóxico, han sido reportadas.

**Trastornos de la visión:**

Muy común: Defectos del campo visual

Común: visión borrosa, diplopía, nistagmus.

También han sido reportados raros casos de desórdenes en la retina (tales como atrofia periférica de la retina) y muy raros casos de neuritis o atrofia óptica.

**Trastornos gastrointestinales:**

Común: náuseas, vomito, dolor abdominal.

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

Poco común: rash

Raros: angioedema, urticaria

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

Muy común: fatiga,

Común: edema, irritabilidad

#### Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: excitación (niños), agitación (niños)

Comunes: agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción paranoide

Poco común: hipomanía y manía, desórdenes psicóticos.

Raro: intento de suicidio

Muy raro: alucinaciones

#### Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático:

Comunes: anemia

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

Muy común: Artralgia

Se han observado descensos en la ALT y la AST, que son considerados producto de la inhibición de estas aminotransferasas por parte de Vigabatrina.

Casos raros de síntomas encefalopáticos como sedación marcada, estupor y confusión asociados a actividad no específica de ondas lentas en el electroencefalograma han sido descritos después de iniciar Vigabatrina. Estas reacciones han sido totalmente reversibles después de la reducción o discontinuación de la dosis de Vigabatrina.

Reacciones psiquiátricas han sido reportadas durante el tratamiento con Vigabatrina. Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos y fueron, usualmente, reversibles cuando las dosis de Vigabatrina fueron reducidas o discontinuadas gradualmente. La depresión fue una reacción psiquiátrica frecuente en estudios clínicos pero raramente requirió la discontinuación de la Vigabatrina.

#### Interacciones:

Como Vigabatrina no es ni metabolizado ni ligado a las proteínas y no es un inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco en el citocromo hepático P450, son improbables las interacciones con otros medicamentos.

Durante la administración concomitante de Vigabatrina, en algunos estudios (pero no en otros) se han reportado descensos en los niveles de la fenitoína. En aquéllos estudios en los cuales los niveles de fenitoína descendieron, los descensos promedios variaron entre 16% y 33%. La naturaleza exacta de esta interacción no se entiende en la actualidad; sin embargo, en estos estudios la interacción no parece ser clínicamente relevante.

Las concentraciones en plasma de carbamazepina, fenobarbital, primidona y valproato de sodio también han sido monitoreadas durante los estudios clínicos controlados y no se han detectado interacciones clínicamente significativas.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### General:

Vigabatrina está destinada a la administración oral una o dos veces diarias. La dosis diaria inicial de 1 g puede añadirse al régimen antiepiléptico actual del paciente. Si es necesario, la dosis diaria puede valorarse en incrementos de 0.5 g semanales o a intervalos mayores, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. La eficacia máxima se presenta usualmente en el rango de 2 a 3 g diarios.

Las dosis superiores a los 3 g/día sólo deben usarse en circunstancias excepcionales con un monitoreo estrecho en busca de efectos adversos.

##### Poblaciones especiales:

##### Pediatría:

Niños: La dosis inicial recomendada es de 40 mg/Kg/día.

Para la dosificación de mantenimiento, las recomendaciones son:

Peso corporal:

10 a 15 Kg: 0.5-1 g/día

15 a 30 Kg: 1-1.5 g/día

30 a 50 Kg: 1.5-3 g/día

>50 Kg: 2-3 g/día

Las dosis superiores a los 3 g/día sólo deben usarse en circunstancias excepcionales con un monitoreo estrecho en busca de efectos adversos.

Infantes: Monoterapia para Espasmos Infantiles (Síndrome de West): La dosis inicial recomendada es de 50 mg/Kg/día. Si es necesario, esta dosis puede ser valorada en un período de una semana hasta máximo 150 mg/Kg/día. La respuesta se presentará usualmente dentro de las dos primeras semanas. En un pequeño número de pacientes se han usado dosis mayores.

Administración de sachets:

Sabril sachets se debe administrar de forma oral con o sin comidas. La dosis inicial es de 50 mg/kg/día dividido en dos dosis y titulada con incrementos de 25-50 mg/kg/día cada 3 días hasta un máximo de 150 mg/kg/día. El contenido completo del número apropiado de sobres sería disuelto en 10 mL de agua por sobre. La concentración de la

solución final es 50 mg/mL. Cada dosis sería preparada inmediatamente antes de su uso y administrada fría o a temperatura ambiente.

Ancianos:

Puesto que Vigabatrina se elimina por vía renal, debe tenerse precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min. Debido a una menor depuración, en los pacientes ancianos con función renal normal o disminuida se hacen necesarias precauciones similares. Debe considerarse el ajuste de la dosis o la frecuencia de la administración. Tales pacientes pueden responder a una dosis menor de mantenimiento. Tales pacientes deben monitorearse en busca de efectos indeseables tales como la sedación o la confusión

Deterioro Hepático:

Deterioro Renal:

Ver información en ancianos

Administración:

Las dosis pueden ser tomadas antes o después de las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información Prescriptiva según CCDS V11 de 15 de Julio de 2013 Revisada Mayo 2015 con presentación en Sachet
- Instructivo de uso del sachet radicado bajo el número el número de la referencia

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

**Composición:** Cada sachet contiene vigabatrina 0.500 g (para reconstituir a solución oral con 10 mL de agua)

**Forma farmacéutica:** Polvo para solución oral

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

**Indicaciones:** Tratamiento de la epilepsia refractaria a otros antiepilépticos.

**Contraindicaciones:** Sabril® está contraindicado en pacientes que tengan una historia de hipersensibilidad a Vigabatrina o a cualquiera de los componentes del producto.

**Precauciones y Advertencias:**

**Advertencias:**

**Defectos del campo visual:** Se han reportado defectos del campo visual en cerca de 1/3 de los pacientes que reciben Vigabatrina. Los hombres pueden estar en un riesgo mayor que las mujeres.

Con base en los datos actualmente disponibles, el patrón usual es una constricción concéntrica del campo visual de ambos ojos, el cual es por lo general más marcado nasal que temporalmente. En el campo visual central (dentro de los 30 grados de excentricidad), frecuentemente se ve un defecto anular nasal.

La mayoría de los pacientes con defectos confirmados en la perimetría no han notado espontáneamente ningún síntoma previo (fueron asintomáticos), aun en los casos donde se observó un defecto severo. Por tanto, este efecto indeseable sólo puede ser detectado confiablemente mediante una perimetría sistemática, lo cual usualmente sólo es posible en pacientes con una edad superior a los 9 años de desarrollo físico.

Los casos severos de defectos en el campo visual pueden tener consecuencias prácticas para el paciente. La evidencia disponible sugiere que los defectos en el campo visual pueden persistir aún después de la suspensión del tratamiento. No se puede excluir un deterioro de los defectos del campo visual, después de que el tratamiento es suspendido.

El inicio se presenta después de meses a años de terapia con Vigabatrina.

Una asociación posible entre el riesgo de defectos en el campo visual y la extensión de la exposición de Vigabatrina, en función de dosis diaria (de 1 g a más de 3 g) y en función de la duración del tratamiento ha sido mostrada en un estudio clínico abierto.

Los datos a la fecha de tamización sistemática de participantes en los estudios clínicos parecen indicar que es bajo el riesgo de desarrollar defectos en el campo

visual con la continuación de la terapia con Vigabatrina, si un paciente no ha desarrollado defectos después de 3 a 4 años de tratamiento.

**Vigabatrina no debe usarse concomitantemente con medicamentos retinotóxicos.**

Con base en los datos actualmente disponibles, los defectos en el campo visual pueden ser producidos por niveles incrementados de GABA en la retina.

**Ideación y comportamiento suicida:**

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados comparativos con placebo, también mostró un aumento pequeño del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este efecto no se conoce.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe considerar el tratamiento adecuado. Pacientes (y los que cuidan de ellos) deben ser advertidos de buscar consejería médica inmediatamente, si surgieran signos de ideación o comportamiento suicida.

**Precauciones:**

Vigabatrina debe usarse con precaución en los pacientes con una historia de psicosis, depresión o problemas del comportamiento. Durante la terapia con Vigabatrina se han reportado eventos psiquiátricos (como agitación, depresión, pensamiento anormal, reacciones paranoides). Estos eventos se presentaron en pacientes con o sin historia psiquiátrica, y usualmente fueron reversibles cuando las dosis de Vigabatrina se redujeron o se suspendieron gradualmente. En los estudios clínicos, la depresión se presentó en menos del 10% de los pacientes y rara vez requirió suspensión de Vigabatrina. Los eventos menos comunes incluyeron síntomas psicóticos.

Han sido reportados casos de MRI (imágenes por resonancia magnética) cerebral anormal, en particular en bebés tratados con altas dosis de Vigabatrina para tratamiento de espasmos infantiles. La importancia clínica de estos hallazgos es actualmente desconocida.

Trastornos del movimiento incluidos distonía, discinesia e hipertonía han sido reportados en pacientes tratados para espasmos infantiles. La relación

riesgo/beneficio debe ser evaluado de forma individual para cada paciente. Si nuevos trastornos del movimiento ocurren durante el tratamiento con Vigabatrina se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Poco después de la iniciación del tratamiento de Vigabatrina se han descrito raros informes de síntomas de encefalopatía como sedación, estupor y confusión marcados, en asocio con lentificación no específica en el electroencefalograma. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones incluyen una dosis inicial mayor a la recomendada, un incremento de la dosis más rápido que lo recomendado y falla renal. Estos eventos han sido reversibles con posterioridad a la reducción de la dosis o a la suspensión de Vigabatrina.

#### Defectos del Campo Visual:

No se recomienda el uso de Vigabatrina en pacientes con cualquier defecto pre-existente clínicamente significativo en el campo visual.

Antes de que se inicie el tratamiento con Vigabatrina, todos los pacientes deben tener consulta oftalmológica con examen del campo visual.

Para detectar los defectos en el campo visual, si es posible con anterioridad al tratamiento y en intervalos de seis meses deben realizarse pruebas adecuadas del campo visual (perimetría) mediante el uso de una perimetría estática estandarizada (como la de Humphrey u Octopus) o de una perimetría cinética (como la de Goldmann). La perimetría estática es el método preferido para detectar los defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina.

En raras ocasiones es posible realizar una perimetría adecuada en niños menores a 9 años. En la actualidad no existe un método disponible para diagnosticar o establecer o excluir los defectos en los campos visuales in niños en los cuales no es posible realizar una perimetría.

Varios parámetros electrorretinográficos parecen estar correlacionados con los defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina; por tanto, una electrorretinografía puede ser útil sólo en los adultos que sean incapaces de cooperar en la perimetría o en los niños menores de 3 años de edad. Con base en los datos disponibles, el primer potencial oscilatorio y las respuestas de pestañeo a 30 Hz del electrorretinograma parecen estar correlacionados con defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina. Estas respuestas son demoradas y reducidas más allá de los límites normales. Tales cambios no se han visto en los pacientes tratados con Vigabatrina sin un defecto del campo visual.

El paciente y/o quien lo cuida deben recibir una descripción completa de la frecuencia e implicaciones del desarrollo de los defectos en el campo visual durante el tratamiento con Vigabatrina. Los pacientes deben ser instruidos acerca

de la necesidad de que reporten cualquier nuevo problema en la visión y los síntomas que pueden estar asociados con la constricción del campo visual. Si se desarrollan los síntomas visuales, el paciente debe ser referido a un oftalmólogo.

Si los defectos en el campo visual se identifican durante el seguimiento, la decisión de continuar o suspender el tratamiento con Vigabatrina debe basarse en una evaluación individual riesgo-beneficio. Si se toma la decisión de continuar el tratamiento, debe considerarse un seguimiento más frecuente (perimetría) con el fin de detectar la progresión o prever defectos amenazantes.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar con Vigabatrina un aumento en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo el status epilepticus, o el inicio de un nuevo tipo de convulsiones. En raros casos, pueden presentarse por primera vez mioclonus o haber exacerbación de los existentes.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, el retiro repentino puede conducir a convulsiones de rebote; por tanto, se recomienda que la suspensión del tratamiento con Vigabatrina se haga mediante la reducción gradual de la dosis durante un período entre 2 y 4 semanas.

Puesto que Vigabatrina se elimina por vía renal, debe tenerse precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min. Debido a una menor depuración, en los pacientes ancianos con función renal normal o disminuida se hacen necesarias precauciones similares. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente en busca de eventos adversos tales como la sedación o la confusión.

#### Reacciones adversas:

Los datos agrupados de las encuestas de prevalencia sugieren que tanto como 1/3 de los pacientes que reciben terapia con Vigabatrina desarrollan defectos en el campo visual.

Las reacciones adversas fueron mayormente relacionadas con el sistema nervioso central tales como sedación, somnolencia; fatiga, y alteración de la concentración. Los efectos adversos más comúnmente reportados en los niños son excitación y agitación. La incidencia de estos efectos adversos es generalmente mayor al inicio del tratamiento y disminuye con el tiempo.

Con el tratamiento con Vigabatrina, algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo status epilepticus. Los pacientes con convulsiones mioclónicas pueden ser particularmente propensos a este efecto. En raros casos se pueden presentar por primera vez mioclonus o exacerbación de los existentes.

Las reacciones adversas, clasificadas por orden de frecuencia, se enumeran a continuación, utilizando la siguiente convención: Muy común  $\geq 10\%$ , común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ , poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ , raras  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; muy raras  $< 0,01\%$ , no conocidas (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

#### Investigaciones:

Común: aumento de peso

#### Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: somnolencia

Común: trastorno del lenguaje, dolor de cabeza, mareo, parestesias, trastorno de atención y de la memoria, deterioro mental (trastorno del pensamiento), tremor

Poco común: coordinación anormal (ataxia); trastornos del movimiento que incluyen distonía, discinesia, hipertonía, solas o asociadas a anomalías en la resonancia magnética nuclear.

Raros: encefalopatía

Muy raros: neuritis óptica

No conocidos: casos de anomalías en la MRI, que sean sugestivas de edema citotóxico, han sido reportadas.

#### Trastornos de la visión:

Muy común: Defectos del campo visual

Común: visión borrosa, diplopía, nistagmus.

También han sido reportados raros casos de desórdenes en la retina (tales como atrofia periférica de la retina) y muy raros casos de neuritis o atrofia óptica.

#### Trastornos gastrointestinales:

Común: náuseas, vomito, dolor abdominal.

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

Poco común: rash

**Raros: angioedema, urticaria**

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

**Muy común: fatiga,**

**Común: edema, irritabilidad**

**Trastornos psiquiátricos:**

**Muy comunes: excitación (niños), agitación (niños)**

**Comunes: agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción paranoide**

**Poco común: hipomanía y manía, desórdenes psicóticos.**

**Raro: intento de suicidio**

**Muy raro: alucinaciones**

**Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático:**

**Comunes: anemia**

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

**Muy común: Artralgia**

**Se han observado descensos en la ALT y la AST, que son considerados producto de la inhibición de estas aminotransferasas por parte de Vigabatrina.**

**Casos raros de síntomas encefalopáticos como sedación marcada, estupor y confusión asociados a actividad no específica de ondas lentas en el electroencefalograma han sido descritos después de iniciar Vigabatrina. Estas reacciones han sido totalmente reversibles después de la reducción o discontinuación de la dosis de Vigabatrina.**

**Reacciones psiquiátricas han sido reportadas durante el tratamiento con Vigabatrina. Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos y fueron, usualmente, reversibles cuando las dosis de Vigabatrina fueron reducidas o discontinuadas gradualmente. La depresión fue una reacción psiquiátrica frecuente en estudios clínicos pero raramente requirió la discontinuación de la Vigabatrina.**

**Interacciones:**

Como Vigabatrina no es ni metabolizado ni ligado a las proteínas y no es un inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco en el citocromo hepático P450, son improbables las interacciones con otros medicamentos.

Durante la administración concomitante de Vigabatrina, en algunos estudios (pero no en otros) se han reportado descensos en los niveles de la fenitoína. En aquéllos estudios en los cuales los niveles de fenitoína descendieron, los descensos promedios variaron entre 16% y 33%. La naturaleza exacta de esta interacción no se entiende en la actualidad; sin embargo, en estos estudios la interacción no parece ser clínicamente relevante.

Las concentraciones en plasma de carbamazepina, fenobarbital, primidona y valproato de sodio también han sido monitoreadas durante los estudios clínicos controlados y no se han detectado interacciones clínicamente significativas.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### General:

Vigabatrina está destinada a la administración oral una o dos veces diarias. La dosis diaria inicial de 1 g puede añadirse al régimen antiepiléptico actual del paciente. Si es necesario, la dosis diaria puede valorarse en incrementos de 0.5 g semanales o a intervalos mayores, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. La eficacia máxima se presenta usualmente en el rango de 2 a 3 g diarios.

Las dosis superiores a los 3 g/día sólo deben usarse en circunstancias excepcionales con un monitoreo estrecho en busca de efectos adversos.

#### Poblaciones especiales:

##### Pediatría:

**Niños:** La dosis inicial recomendada es de 40 mg/Kg/día.

Para la dosificación de mantenimiento, las recomendaciones son:

**Peso corporal:**

10 a 15 Kg: 0.5-1 g/día

15 a 30 Kg: 1-1.5 g/día

30 a 50 Kg: 1.5-3 g/día

>50 Kg: 2-3 g/día

Las dosis superiores a los 3 g/día sólo deben usarse en circunstancias excepcionales con un monitoreo estrecho en busca de efectos adversos.

**Infantes: Monoterapia para Espasmos Infantiles (Síndrome de West):** La dosis inicial recomendada es de 50 mg/Kg/día. Si es necesario, esta dosis puede ser valorada en un período de una semana hasta máximo 150 mg/Kg/día. La respuesta se presentará usualmente dentro de las dos primeras semanas. En un pequeño número de pacientes se han usado dosis mayores.

**Administración de sachets:**

Sabril sachets se debe administrar de forma oral con o sin comidas. La dosis inicial es de 50 mg/kg/día dividido en dos dosis y titulada con incrementos de 25-50 mg/kg/día cada 3 días hasta un máximo de 150 mg/kg/día. El contenido completo del número apropiado de sobres sería disuelto en 10 mL de agua por sobre. La concentración de la solución final es 50 mg/mL. Cada dosis sería preparada inmediatamente antes de su uso y administrada fría o a temperatura ambiente.

**Ancianos:**

Puesto que Vigabatrina se elimina por vía renal, debe tenerse precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min. Debido a una menor depuración, en los pacientes ancianos con función renal normal o disminuida se hacen necesarias precauciones similares. Debe considerarse el ajuste de la dosis o la frecuencia de la administración. Tales pacientes pueden responder a una dosis menor de mantenimiento. Tales pacientes deben monitorearse en busca de efectos indeseables tales como la sedación o la confusión

**Deterioro Hepático:**

**Deterioro Renal:**

Ver información en ancianos

**Administración:**

Las dosis pueden ser tomadas antes o después de las comidas.

**Vía de Administración: Oral**

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

**Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información Prescriptiva según CCDS V11 de 15 de Julio de 2013 Revisada Mayo 2015 y el Instructivo de uso del sachet radicado bajo número 2015063542, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. MODERIBA® 400 mg MODERIBA® 600 mg

Expediente : 20092441  
 Radicado : 2015053420  
 Fecha : 2015/04/30  
 Interesado : AbbVie SAS  
 Fabricante : Phateon Manufacturing Services LLC.

Composición: Cada tableta contiene 400 mg y 600 mg de ribavirina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: La Ribavirina está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica y sólo debe utilizarse como parte de un régimen de combinación. No se debe utilizar monoterapia con ribavirina.

Las tabletas de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa -2a están indicadas para el tratamiento de pacientes adultos con infección por virus de hepatitis C crónica, positivo para ARN de VHC en suero, incluyendo pacientes con cirrosis compensada.

La combinación de las tabletas de ribavirina con peginterferón alfa-2a también están indicadas con pacientes coinfectados con VIH clínicamente estable, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. Ribavirina, en combinación con peginterferón alfa-2a, está indicada en pacientes sin tratamiento previo y pacientes que han fallado con tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina.

Contraindicaciones:

Consultar también la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para contraindicaciones relacionadas con cualquiera de estos productos.

- Hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquiera de los excipientes.
- Mujeres embarazadas u hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. La Ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido el reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia.
- Mujeres que estén lactando.
- Un historial de enfermedad cardíaca pre-existente severa, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada, en los seis meses previos.
- Disfunción hepática severa o enfermedad hepática descompensada.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia depreanocítica).
- El inicio de peginterferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con VIH-VHC con cirrosis y una calificación Child-Pugh  $\geq 6$ , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta provocada por fármacos tal como atazanavir e indinavir.

Precauciones y Advertencias:

Psiquiátrico y Sistema Nervioso Central (SNC):

Se han observado efectos severos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio en algunos pacientes durante la terapia de combinación con ribavirina con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a e inclusive después de la discontinuación del tratamiento, principalmente durante el periodo de monitoreo de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC incluyen comportamiento agresivo (en ocasiones dirigido contra otros), confusión, y alteraciones del estado mental se han observado con interferones alfa. Los pacientes deben ser monitoreados de manera cercana en busca de signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen dichos síntomas, la seriedad potencial de estos efectos indeseables debe tenerse en mente por el médico que hace la prescripción y se debe considerar la necesidad de manejo terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se identifican ideas suicidas, se recomienda que el tratamiento de combinación con ribavirina se descontinúe, y el paciente sea monitoreado con intervención psiquiátrica según sea apropiado.

Pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas:

Si el tratamiento de combinación con ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a se considera necesario en pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas, este sólo deberá iniciarse después de haberse asegurado un manejo terapéutico y diagnóstico individualizado apropiado de la afección psiquiátrica.

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre advertencias y precauciones especiales para uso relacionadas con cualquiera de estos productos.

Todos los pacientes en los estudios de hepatitis C crónica tuvieron una biopsia hepática antes de la inclusión, pero en ciertos casos (es decir, pacientes con genotipo 2 o 3); el tratamiento podría ser posible sin confirmación histológica. Las directrices de tratamiento actuales deben consultarse para saber si se requiere biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento.

En pacientes con ALT normal, ocurre progresión de fibrosis en promedio a una tasa más lenta que en pacientes con ALT elevado. Esto debe considerarse en conjunto con otros factores, tal como genotipo de VHC, edad, manifestaciones extra hepáticas, riesgo de transmisión, etcétera, que influencia la decisión de tratar o no.

#### Riesgo teratogénico:

Consultar embarazo y lactancia.

Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe informar por completo al paciente del riesgo teratogénico de ribavirina, la necesidad de anticoncepción efectiva y continua, la posibilidad de que los métodos anticonceptivos podrían fallar y las posibles consecuencias de embarazo en caso de que ocurran durante tratamiento con ribavirina. Para monitoreo de embarazo en laboratorio, consultar las pruebas de laboratorio.

#### Carcinogenicidad:

La Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad in vivo e in vitro. No se puede excluir un efecto carcinogénico potencial de Ribavirina.

#### Hemólisis y Sistema Cardiovascular:

Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando ribavirina 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. El riesgo de desarrollar anemia es mayor en la población de mujeres. Aunque ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con ribavirina podría resultar en deterioro del funcionamiento cardíaco, o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos. Así, la ribavirina debe administrarse con cuidado a pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente. El estado cardíaco debe evaluarse antes de iniciar la terapia y debe monitorearse

clínicamente durante la terapia. Si ocurre cualquier deterioro, detener la terapia. Los pacientes con un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, y/o trastornos arrítmicos previos o actuales deben monitorearse de manera cercana. Se recomienda que dichos pacientes que tienen anomalías cardíacas pre-existentes tengan electrocardiogramas tomados antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a terapia convencional pero podrían requerir discontinuación de la terapia. No hay datos en niños o adolescentes con un historial de enfermedad cardíaca.

Se han reportado pancitopenia y supresión de médula ósea en la literatura que ocurren dentro de 3 a 7 semanas después de la administración de ribavirina y un peginterferón concomitantemente con azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la discontinuación de la terapia antiviral contra VHC y azatioprina concomitante y no volvió a ocurrir después de la reintroducción de cualquier tratamiento solo.

El uso de la terapia de combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que fallaron en tratamientos previos no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que discontinuaron la terapia previa para eventos adversos hematológicos. Los médicos que consideren tratamiento en estos pacientes deben ponderar cuidadosamente los riesgos versus los beneficios del re-tratamiento.

#### Hipersensibilidad aguda:

Si se produce una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis), la ribavirina debe discontinuarse inmediatamente e instituirse terapia médica apropiada. Las erupciones transitorias no requieren interrupción de tratamiento.

#### Funcionamiento hepático:

En pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática durante el tratamiento, debe discontinuarse ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Cuando el incremento en los niveles de ALT es progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o está acompañado por incremento de bilirrubina directa, se debe discontinuar la terapia.

#### Deterioro renal:

La farmacocinética de la ribavirina se altera en pacientes con disfunción renal debido a reducción de la depuración aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda que el funcionamiento renal se evalúe en todos los pacientes antes del inicio de la

ribavirina, preferentemente estimando la depuración de creatinina del paciente. Se observan incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina con el régimen de dosis recomendado en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con depuración de creatinina < 50 ml/minuto. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en dichos pacientes para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis (consultar las Propiedades Farmacocinéticas). La terapia con ribavirina no debe iniciarse (o continuarse si ocurre deterioro renal mientras se está en tratamiento) en dichos pacientes, bajo hemodiálisis o no, a menos que esto se considere esencial. Se requiere precaución extrema. Las concentraciones de hemoglobina deben monitorearse intensivamente durante el tratamiento y se deben tomar acciones correctivas según sea necesario.

#### Cambios oculares:

La Ribavirina se utiliza en terapia de combinación con interferones alfa. Se ha reportado retinopatía incluyendo hemorragias retinales, manchas algodinosas, papiloedema, neuropatía óptica y obstrucción de arteria o vena retinal que podría resultar en pérdida de la visión en casos raros con terapia de combinación con interferones alfa. Todos los pacientes deben someterse a un examen ocular en la línea basal. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de visión debe someterse rápidamente a un examen ocular completo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos pre-existentes (por ejemplo, retinopatía diabética o hipertensiva) deben recibir exámenes oftalmológicos periódicos durante la terapia de combinación con interferones alfa. La terapia de combinación con interferones alfa debe discontinuarse en pacientes que desarrollen nuevos trastornos oftalmológicos o empeoramiento de estos.

#### Trasplante:

La seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina no se han establecido en pacientes con trasplantes de hígado y otros. Se han reportado rechazos de injerto hepático y renal con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina.

#### Co-infección por VIH/VHC:

Consultar los documentos de las indicaciones respectivas de los medicamentos anti-retrovirales que se van a tomar concurrentemente con la terapia contra VHC para conciencia y manejo de toxicidades específicas de cada producto y el potencial incremento de toxicidades con peginterferón alfa-2a con o sin ribavirina. En los pacientes del estudio NR15961 concurrentemente tratados con terapia de estavudina e

interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue 3% (12/398).

Los pacientes con hepatitis C crónica co-infectados con VIH y que recibieron Terapia Anti-Retroviral a Altamente Activa (HAART) podrían estar bajo riesgo incrementado de efectos adversos serios (es decir, acidosis láctica; neuropatía periférica; pancreatitis).

Los pacientes co-infectados con cirrosis avanzada que reciben HAART podrían también estar bajo riesgo incrementado de descompensación hepática y posiblemente muerte si se tratan con ribavirina en combinación con interferones. Las variables de la línea basal en pacientes cirróticos co-infectados que podrían estar asociadas con descompensación hepática incluyen: incremento de bilirrubina sérica, disminución de hemoglobina, incremento de fosfatasa alcalina o disminución en el conteo de plaquetas, y tratamiento con didanosina (ddl). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se agregue peginterferón alfa-2a y ribavirina a HAART.

El uso concomitante de ribavirina con zidovudina no se recomienda debido a un riesgo incrementado de anemia.

Durante el tratamiento, los pacientes co-infectados deben ser monitoreados de manera cercana, para signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado variceal, deterioro de funcionamiento sintéticos hepáticos, por ejemplo, calificación de Child-Pugh de 7 o mayor). La calificación de Child-Pugh podría verse afectada por factores relacionados con el tratamiento (es decir, hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de albúmina) y no necesariamente atribuibles a descompensación hepática. El tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a debe discontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

La co-administración de ribavirina y didanosina no se recomienda debido al riesgo de toxicidad mitocondrial. Además, la co-administración de ribavirina y estavudina debe evitarse para limitar el riesgo de aumento de toxicidad mitocondrial.

#### Pruebas de laboratorio:

Se deben realizar pruebas hematológicas estándares y químicas sanguíneas (conteo de sangre completa [CBC] y diferencial, conteo de plaquetas, electrolitos, glucosa, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico) en todos los pacientes antes de iniciar la terapia.

Los siguientes valores basales podrían considerarse aceptables (como una guía) antes del inicio de la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a:

- Hemoglobina  $\geq 12$  g/dl (mujeres);  $\geq 13$  g/dl (hombres)
- Plaquetas  $\geq 90,000/\text{mm}^3$

- Conteo de neutrófilos  $\geq 1,500/m^3$
- En pacientes co-infectados con VIH-VHC, están disponibles datos de seguridad y eficacia limitados en sujetos con conteos de CD4 menores a 200 células/ $\mu L$ . Por lo tanto, se justifica tener cuidado en el tratamiento de pacientes con conteos bajos de CD4.

Se deben realizar evaluaciones de laboratorio en las semanas 2 y 4 de la terapia, y periódicamente de este punto en adelante según sea clínicamente apropiado.

El ácido úrico podría incrementarse con ribavirina debido a hemólisis y, por lo tanto, los pacientes predispuestos deben monitorearse cuidadosamente para desarrollo de gota.

Para mujeres con potencial reproductivo:

Los pacientes de sexo femenino deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente.

Trastornos dentales y periodontales:

Se han reportado trastornos dentales y periodontales, que podrían conducir a pérdida de dientes, en pacientes que reciben terapia de combinación con ribavirina. Además, boca seca podría tener un efecto dañino sobre los dientes y membranas mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de la ribavirina y peginterferón alfa-2a. Los pacientes deben lavar sus dientes minuciosamente dos veces al día y tener exámenes dentales regulares. Además, algunos pacientes podrían experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se les debe asesorar para enjuagar su boca minuciosamente posteriormente.

Lactosa:

Esta medicina contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactasa no deben tomar esta medicina.

Reacciones adversas:

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para efectos indeseables adicionales para cualquiera de estos productos.

Los eventos adversos reportados en pacientes que recibieron ribavirina en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente los mismos que para aquellos reportados para la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a.

Dentro de las clases de sistema-órgano, las reacciones adversas se listan bajo los encabezados de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ) y muy raro ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.

#### Hepatitis C crónica:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a 180  $\mu\text{g}$  fueron en su mayoría leves a moderados en severidad. La mayoría de ellos fueron manejables sin la necesidad de discontinuar la terapia.

#### Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previos:

En general, el perfil de seguridad para ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previos fue similar a aquel en pacientes sin tratamiento previo. En un estudio clínico de pacientes no respondedores a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, que expuso a pacientes a 48 o 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de discontinuación por eventos adversos o anomalías de laboratorio de peginterferón alfa-2a y ribavirina fue 6% y 7%, respectivamente, en los grupos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente en los grupos de 72 semanas. De igual forma, para pacientes con cirrosis o transición a cirrosis, las frecuencias de discontinuación por peginterferón alfa-2a y ribavirina fueron mayores en los grupos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los grupos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que discontinuaron la terapia previa con interferón pegilado alfa-2b/ribavirina debido a la toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este estudio.

En otro estudio clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis o cirrosis avanzadas (calificación de Ishak de 3 a 6) y conteos de plaquetas en la línea basal tan bajas como 50,000/ $\text{mm}^3$  fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológico observadas durante las primeras 20 semanas del estudio incluyeron anemia (26% de los pacientes experimentaron un nivel de hemoglobina de  $< 10$  g/dl), neutropenia (30% experimentaron un ANC  $< 750/\text{mm}^3$ ), y trombocitopenia (13% experimentaron un conteo de plaquetas  $< 50,000/\text{mm}^3$ ).

#### Co-infección por Hepatitis C crónica y Virus de Inmunodeficiencia Humana:

En pacientes co-infectados por VIH-VHC, los perfiles de eventos adversos clínicos reportados para peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina, fueron similares a aquellos observados en pacientes mono-infectados por VHC. Otros efectos indeseables (que no fueron reportados en pacientes mono-infectados) se reportaron en  $\geq 1\%$  a  $\leq 2\%$  de los pacientes: hiperlactacidemia/ acidosis láctica, influenza, neumonía, labilidad afectiva, apatía, tinitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en conteos de células CD4+ absolutos dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en los conteos de célula CD4+ fue reversible después de la reducción de la dosis o suspensión de la terapia. El uso de peginterferón alfa-2a no tuvo impacto negativo observable sobre el control de viremia de VIH durante la terapia o monitoreo. Hay datos de seguridad limitados disponibles en pacientes co-infectados con conteos de células CD4+ < 200/ $\mu$ l. (consultar información para prescripción de peginterferón alfa-2a).

La Tabla 5 muestra los efectos indeseables reportados en pacientes que recibieron ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 5. Efectos indeseables reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC

| Sistema corporal                                | Muy común           | Común   | No común   | Raro                         | Muy raro        | Frecuencia no conocida*     |
|---|---------------------|---|--|------------------------------|-----------------|-----------------------------|
|   | $\geq 1/10$         | $\geq 1/100$ a $< 1/10$   | $\geq 1/1000$ a $< 1/100$  | $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ | $< 1/10,000$    |                             |
| Infecciones e infestaciones                     |                     | Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple | Infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infección de las vías urinarias, infección cutánea | Endocarditis, otitis externa |                 |                             |
| Neoplasias benignas y malignas                  |                     |   | Neoplasia hepática maligna   |                              |                 |                             |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia, neutropenia | Trombocitopenia, linfadenopatía   |  | Pancitopenia, anafilaxis     | Anemia aplásica | Aplasia de célula roja pura |

|  |   |  |                                      |   |  |   |
|--|---|--|--------------------------------------|---|--|---|
| Trastornos del sistema inmunológicos         |   |  | Sarcoidosis, tiroiditis              | Lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide  | Púrpura trombocito-pénica, trombótica o idiopática | Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada |
| Trastornos endócrinos                        |   | Hipotiroidismo, hipertiroidismo  | Diabetes                             |   |  |   |
| Trastornos del metabolismo de y la nutrición | Anorexia                                      |  | Deshidratación                       |   |  |   |
| Trastornos psiquiátricos                     | Depresión, insomnio                           | Alteración del estado de ánimo, trastornos emocionales, ansiedad, agresión, nerviosismo, disminución de la libido  | Ideas suicidas, alucinaciones, enojo | Suicidio, trastorno psicótico   |  | Manía, trastornos bipolares, ideas homicidas                            |
| Trastornos del sistema nervioso              | Cefalea, mareo, deterioro de la concentración | Deterioro de la memoria, síncope, debilitamiento, migraña, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteración del sabor, pesadillas, somnolencia | Neuropatía periférica                | Coma, convulsiones, parálisis facial  |  |   |
| Trastornos oculares                          |   | Visión borrosa, dolor de ojo, inflamación ocular, xeroftalmia  | Hemorragia retinal                   | Neuropatía óptica, papiloedema, trastorno vascular retinal, retinopatía, úlcera corneal | Pérdida de la visión                               | Desprendimiento retinal seroso  |

|   |  |  |  |  |   |                                       |
|---|--|--|--|--|---|---------------------------------------|
| Trastornos del oído y el laberinto                  |  | Vértigo, dolor de oído   | Pérdida auditiva                                 |  |   |                                       |
| Trastornos cardíacos                                |  | Taquicardia, palpitaciones, edema periférico   |  | Infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis |   |                                       |
| Trastornos vasculares                               |  | Ruborización   | Hipertensión                                     | Hemorragia cerebral  |   |                                       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Disnea, tos                              | Disnea por ejercicio, epistaxis, nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta                | Sibilancia                                       | Neumonitis intersticial con resultado fatal, embolia pulmonar  |   |                                       |
| Trastornos gastrointestinales                       | Diarrea, náusea, dolor abdominal         | Vómito, dispepsia, disfagia, ulceración de boca, sangrado gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, estreñimiento, boca seca | Sangrado gastrointestinal, queilitis, gingivitis | Úlcera péptica, pancreatitis   |   | Colitis isquémica, colitis ulcerativa |
| Trastornos hepatobiliares                           |  |  | Disfunción hepática                              | Insuficiencia hepática, colangitis, hígado graso   |   |                                       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Alopecia, dermatitis, prurito, piel seca | Erupción, incremento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, trastorno de la piel, reacción de fotosensibilidad,         |  |  | Necrólisis epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedem |                                       |

|   |  |  |  |                         |                       |   |
|---|--|--|--|-------------------------|-----------------------|---|
|   |  | sudoraciones nocturnas   |  |                         | a, eritema multiforme |   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo           | Mialgia, artralgia   | Dolor de espalda, artritis, debilitamiento muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares |  | Miositis                |                       | Rabdomiólisis                           |
| Trastornos renales y urinarios                                  |  |  |  |                         |                       | Insuficiencia renal, síndrome nefrótico |
| Trastornos del sistema reproductivo y de la mama                |  | Impotencia   |  |                         |                       |   |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | Pirexia, rigores, dolor, astenia, fatiga, reacción en el sitio de inyección, irritabilidad | Dolor torácico, enfermedad similar a influenza, malestar, letargia, bochornos, sed   |  |                         |                       |   |
| Investigaciones   |  | Disminución de peso  |  |                         |                       |   |
| Lesión e intoxicación   |  |  |  | Sobredosis de sustancia |                       |   |

### Valores de laboratorio:

En estudios clínicos de la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, la mayoría de los casos de los valores de laboratorio anormales se manejaron con modificaciones de dosis. Con el tratamiento de combinación de peginterferón alfa-2a y ribavirina, hasta 2% de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a modificación de la dosis o discontinuación del tratamiento.

La hemólisis es la toxicidad limitante de dosis de la terapia con ribavirina. Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a  $< 10$  g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con las tabletas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando las tabletas de ribavirina de 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a  $< 10$  g/dl. En la mayoría de los casos, la disminución en hemoglobina ocurrió en etapa temprana en el periodo de tratamiento y se estabilizó con un incremento compensatorio en reticulocitos.

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (Grado 1 de WHO). Se reportaron cambios de laboratorio de grado 2 de WHO para hemoglobina (4% de los pacientes), leucocitos (24% de los pacientes) y plaquetas (2% de los pacientes). Se observó neutropenia moderada (conteo de neutrófilos absolutos (ANC):  $0.749-0.5 \times 10^9/L$ ) y severa (ANC:  $< 0.5 \times 10^9/L$ ) en 24% (216/887) y 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 48 semanas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a.

Se observó un incremento en los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta asociados con hemólisis en algunos pacientes tratados con ribavirina utilizada en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a y los valores regresaron a los niveles basales dentro de 4 semanas después del final de la terapia. En casos raros (2/755) esto se asoció con manifestación clínica (gota aguda).

### Valores de laboratorio para pacientes co-infectados por VIH-VHC:

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia ocurrieron más frecuentemente en pacientes co-infectados por VIH-VHC, la mayoría pudo manejarse por modificación de dosis y el uso de factores de crecimiento e infrecuentemente requirieron discontinuación prematura del tratamiento. Se observó una disminución en los niveles de ANC por debajo de  $500$  células/ $mm^3$  en 13% y 11% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a como monoterapia y terapia de combinación con ribavirina, respectivamente. Se observó disminución en plaquetas por debajo de  $50,000/mm^3$  en 10% y 8% de los pacientes que recibieron monoterapia con

peginterferón alfa-2a y terapia de combinación, respectivamente. Se reportó anemia (hemoglobina < 10 g/dL) en 7% y 14% de los pacientes tratados con monoterapia de con peginterferón alfa-2a o terapia de combinación, respectivamente.

#### Interacciones:

Se han realizado estudios de interacción con la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina son similares cuando se administra sola o concomitantemente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Cualquier potencial de interacciones podría persistir hasta por 2 meses (5 vidas medias para ribavirina) después de suspender la terapia de ribavirina debido a la vida media prolongada.

Los resultados de estudios *in vitro* utilizando preparaciones de microsoma hepático de rata y humano no indicaron metabolismo mediado por enzima de citocromo P450 de la ribavirina. La Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. No hay evidencia de estudios de toxicidad que indiquen que la ribavirina induce enzimas hepáticas. Por lo tanto, existe un potencial mínimo para interacciones basadas en enzima P450.

#### Antiácidos:

La biodisponibilidad de ribavirina 600 mg disminuyó por la co-administración con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y meticon; el AUC<sub>0-t</sub> disminuyó 14%. Es posible que la biodisponibilidad disminuida en este estudio se deba al tránsito retrasado de la ribavirina o pH modificado. Esta interacción no se considera clínicamente relevante.

#### Análogos de nucleósida:

La Ribavirina demostró *in vitro* inhibir la fosforilación de zidovudina y estavudina. La significancia clínica de estos hallazgos se desconoce. Sin embargo, estos hallazgo *in vitro* dan pie a la posibilidad de que el uso concurrente de ribavirina con zidovudina o estavudina podría conducir a incremento de viremia plasmática de VIH. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de ARN de VIH en plasma se monitoreen cercanamente en pacientes tratados con ribavirina concurrentemente con cualquiera de estos dos agentes. Si los niveles de ARN de VIH incrementan, se debe revisar el uso de ribavirina concomitantemente con inhibidores de transcriptasa inversa.

#### Didanosina (ddl):

No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. La exposición a didanosina o su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) aumenta *in vitro* cuando didanosina se co-administra con ribavirina. Se han reportado casos de insuficiencia hepática fatal así como neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactatemia/acidosis láctica sintomática con el uso de la ribavirina.

#### Azatioprina:

La Ribavirina, por tener un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato dehidrogenasa, podría interferir con el metabolismo de azatioprina posiblemente conduciendo a una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), que se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. El uso de ribavirina y peginterferón alfa-2a concomitantemente con azatioprina debe evitarse. En casos individuales en donde el beneficio de administrar ribavirina concomitantemente con azatioprina justifica el riesgo potencial, se recomienda que se realice monitoreo hematológico cercano durante el uso concomitante de azatioprina para identificar signos de mielotoxicidad, momento en el cual se debe detener el tratamiento con estos fármacos.

#### Pacientes co-infectados por VIH-VHC:

No se observó evidencia aparente de interacción farmacológica en 47 pacientes co-infectados por VIH-VHC que completaron un sub-estudio farmacocinético de 12 semanas para examinar el efecto de ribavirina sobre la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de transcriptasa inversa nucleósida (NRTI) (lamivudina y zidovudina o estavudina). Sin embargo, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza fueron muy amplios. No pareció afectarse la exposición plasmática de ribavirina por la administración concomitante de NRTI.

Se ha reportado exacerbación de anemia debido a ribavirina cuando zidovudina es parte del régimen utilizado para tratar VIH, aunque el mecanismo exacto sigue por elucidarse. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un riesgo incrementado de anemia. Se debe tener consideración en reemplazar zidovudina en un régimen de ART de combinación si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Mayores de 18 años, y en aquellos mayores de 65 años la función renal debería determinarse antes.

Pacientes de edad avanzada mayores a 65 años de edad

No parece haber un efecto significativo relacionado con la edad sobre la farmacocinética de la ribavirina. Sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes, la función renal debe determinarse antes de la administración de la ribavirina.

Pacientes menores a 18 años de edad

El tratamiento con las tabletas de ribavirina no se recomienda para uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad) debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia en combinación con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 7 (CCDS04920914; Septiembre 2014)
- información para prescribir versión 7 (CCDS04920914; Septiembre 2014)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es del año 2004, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo que puedan alterar el proceso farmacocinético.

### 3.1.6.2. HELIBRON

Expediente : 20087221  
 Radicado : 2014168208/2015057570  
 Fecha : 2015/05/11  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

| Nombre                            | Contenido por cada mL | Contenido por cada dosis o inhalación | Contenido por frasco | %p/v  |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------|-------|
| Tiotropio (Bromuro Monohidratado) | 0.360 mg              | 18 µg                                 | 2.160 mg             | 0.036 |

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Broncodilatador. El tiotropio es un broncodilatador para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos.

No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical.

Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación.

Precauciones y advertencias: Al ser un broncodilatador de mantenimiento no debe utilizarse en el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como medicación de rescate.

Después de la inhalación pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Al igual que con otros anticolinérgicos debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de vejiga.

En casos de insuficiencia renal moderada a grave ( $\text{Clcr} < 50 \text{ mLmin}$ ) debe usarse solamente si el beneficio esperado supera el riesgo, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.

No se disponen de datos de establecido su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

## Embarazo y lactancia

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse en mujeres gestantes o en periodo de lactancia a no ser que el beneficio esperado supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido

Dosificación: Para el tratamiento de la bronquitis, enfisema y enfermedad obstructiva crónica (epoc), la dosis recomendada es la inhalación oral de 18 mcg de tiotropio contenido en una dosis de helibron® una vez al día.

Grupo Etario: Adultos - está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del broncospasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

Vía de Administración: Inhalación

Interacciones: Se ha utilizado el bromuro de tiotropio conjuntamente con otros fármacos sin observarse reacciones adversas. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente en el tratamiento de la EPOC.

No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos anticolinérgicos.

Efectos Adversos: La reacción adversa más frecuente es la sequedad de boca. En la mayoría de los casos es leve y desaparece al continuar el tratamiento.

También se han descrito estreñimiento, retención urinaria, aumento de la frecuencia cardiaca, glaucoma y dificultad en la micción.

Con la edad puede aumentar la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento.

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. 2015004704 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.6., en el sentido de aclarar que la cantidad de principio activo que aporta cada inhalación es de 18 µg, tal como se señala en la fórmula cualicuantitativa, lo anterior para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

| Nombre                            | Contenido por cada mL | Contenido por cada dosis o inhalación | Contenido por frasco | %p/v  |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------|-------|
| Tiotropio (Bromuro Monohidratado) | 0.360 mg              | 18 µg                                 | 2.160 mg             | 0.036 |

**Forma farmacéutica:** Suspensión para inhalación

**Indicaciones:** Broncodilatador. El tiotropio es un broncodilatador para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos.

No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical.

Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación.

**Precauciones y advertencias:** Al ser un broncodilatador de mantenimiento no debe utilizarse en el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como medicación de rescate.

Después de la inhalación pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Al igual que con otros anticolinérgicos debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de vejiga.

En casos de insuficiencia renal moderada a grave (Clcr < 50 mLmin) debe usarse solamente si el beneficio esperado supera el riesgo, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.

No se disponen de datos de establecido su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

#### Embarazo y lactancia

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse en mujeres gestantes o en periodo de lactancia a no ser que el beneficio esperado supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido

**Dosificación:** Para el tratamiento de la bronquitis, enfisema y enfermedad obstructiva crónica (epoc), la dosis recomendada es la inhalación oral de 18 mcg de tiotropio contenido en una dosis de Helibron® una vez al día.

**Grupo Etario:** Adultos - está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del broncospasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

#### Vía de Administración: Inhalación

**Interacciones:** Se ha utilizado el bromuro de tiotropio conjuntamente con otros fármacos sin observarse reacciones adversas. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente en el tratamiento de la EPOC.

No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos anticolinérgicos.

**Efectos Adversos:** La reacción adversa más frecuente es la sequedad de boca. En la mayoría de los casos es leve y desaparece al continuar el tratamiento.

También se han descrito estreñimiento, retención urinaria, aumento de la frecuencia cardiaca, glaucoma y dificultad en la micción.

Con la edad puede aumentar la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento.

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

**Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10**

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

### 3.1.6.3. SYNKALOR

Expediente : 20085105  
 Radicado : 2014147899/2015055360  
 Fecha : 2015/05/05  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano  
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición: Cada tableta recubierta contiene 9.7 mg de paroxetina mesilato equivalente a 7.5 mg de paroxetina base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalar no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio. Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalar. El tratamiento con Synkalar tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptofano o triptanos).

Precauciones y Advertencias:

- Synkalar es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El

principio activo de Synkalar (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalar no es una terapia de origen hormonal.

- Synkalar es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalar.
- Synkalar no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalar, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkalar. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desordenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkalar (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalar, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkalar no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.
- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en el bebe. Synkalar no debe ser usado durante la lactancia.
- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida.

Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.

- **Pacientes con trastornos maniacos:** Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
- **Acatisia:** La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal:** En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalar en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
- **Efectos sobre el estado de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria:** La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkalar afecte el estado de conciencia de las usuarias.
- **Epilepsia y convulsiones:** Synkalar no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkalar, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- **Fracturas óseas:** La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkalar, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.

- **Glaucoma:** La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkalar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estricta vigilancia médica.
- **Consumo concomitante de alcohol:** Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkalar y alcohol.
- **Síndrome serotoninérgico:** En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalar e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día). Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de tromboembolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
- El riesgo de tromboembolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardiacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes (>1/10): Náuseas
- Comunes (> 1/100 - < 1/10): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequead en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

Comunes (>1/100 - < 1/10): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea.

Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolida y cloruro de metiltioninio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la

Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalor con estos medicamentos.

- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominada Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalor, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalor, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etéreo: Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003526, generado por concepto emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.6.3., para continuar con 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 negar el producto de la referencia por cuanto el interesado no presente estudios clínicos comparativos con medicamentos de actividad similar tal y como se solicitó en el requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.6.3., lo que se considera necesario para evaluar la real utilidad del producto en la indicación solicitada.

#### 3.1.6.4. BRIA

Expediente : 20093180  
 Radicado : 2015062576  
 Fecha : 2015/05/20  
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución contiene bromuro de ipratropio 0,6 mg.

Cada atomización al 0.06% proporciona 42 µg de bromuro de ipratropio.

Forma farmacéutica: Solución nasal estéril.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la rinitis hipersecretora asociada con el resfriado común y la rinitis alérgica y no alérgica, en adultos y niños mayores de 5 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ipratropio o a cualquier ingrediente de la formulación, a la atropina o sus derivados.

#### Precauciones y Advertencias:

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo urticaria, angioedema, rash, broncoespasmo y edema orofaríngeo.

#### Precauciones Generales:

Efectos oculares: Tener precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, dolor ocular. Precipitación o empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado se han informado tras el contacto accidental del fármaco con los ojos.

Efectos genitourinarios: Precaución en pacientes con hipertrofia prostática u obstrucción del cuello vesical.

Se debe notificar al médico si aparece dolor ocular, visión borrosa, sequedad nasal excesiva, o episodios de sangrado nasal.

#### Poblaciones específicas:

Embarazo: Categoría B.

Lactancia: No sabe si el ipratropio se distribuye en la leche materna tras la administración intranasal.

Uso pediátrico: La Seguridad se estableció con base en estudios realizados en niños. La eficacia está basada en la extrapolación de los estudios en adultos con rinitis perenne, adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional al frío y sobre la probabilidad de que el curso, la fisiopatología de la enfermedad y el efecto del medicamento en niños, sean similares a los adultos.

La seguridad y eficacia del spray nasal al 0,06% no se ha establecido en niños <5 años de edad.

Reacciones adversas: Sequedad nasal, epistaxis.

Interacciones: La absorción sistémica limitada para el Ipratropio Spray Nasal reduce al mínimo la posibilidad de interacciones sistémicas con otros medicamentos.

Agentes antimuscarínicos: Potencial de efecto aditivo farmacológico con otros antimuscarínicos, incluyendo el ipratropium oralmente inhalado.

### Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Mayores de 5 años.

Dosis y Administración:

Administración intranasal: Administrar en cada fosa nasal, utilizando la bomba spray. Cebiar la bomba antes de la primera dosis; Si la bomba se usa regularmente, no es necesario el cebado. Si no se utiliza por más de 24 horas, vuelva a cebiar con 2 atomizaciones; si no se utiliza durante más de 7 días, volver a cebiar con 7 sprays.

Dosis:

La Bomba de pulverización intranasal ofrece 0,6 mg por mL de solución por atomización. El bromuro de ipratropio al 0,06%, spray nasal, proporciona 42 mcg de bromuro de ipratropio por atomización y provee aproximadamente atomizaciones.

Pacientes pediátricos:

Resfriado Común:

Niños de 5-11 años de edad: 84 mcg (2 sprays de la solución 0,06%) en cada fosa nasal, 3 veces al día.

Niños  $\geq$  12 años de edad: 84 mcg (2 sprays de la solución 0,06%) en cada fosa nasal, 3 o 4 veces día.

Rinitis Alérgica Estacional:

Niños  $\geq$  5 años de edad: 84 mcg (2 sprays de la solución 0,06%) en cada fosa nasal 4 veces día.

Rinitis Perenne: Niños  $\geq$  6 años de edad: 42 mcg (1 spray de la solución 0,06%) en cada fosa nasal 2 o 3 veces día.

Adultos:

Resfriado Común: 84 mcg (2 atomizaciones de la solución 0,06%) en cada fosa nasal, 3 o 4 veces día.

Rinitis Alérgica Estacional: 84 mcg (2 atomizaciones de la solución 0,06%) en cada fosa nasal 4 veces al día.

Límites de la prescripción:

Pacientes pediátricos:

Resfriado Común: La seguridad y eficacia más allá de 4 días no está establecida.

Rinitis Alérgica Estacional: La seguridad y eficacia más allá de 3 semanas no está establecida.

Adultos:

Resfriado Común: La seguridad y eficacia más allá de 4 días no está establecida.

Rinitis Alérgica Estacional: La seguridad y eficacia más allá de 3 semanas no está establecida.

Vía de Administración: Tópica nasal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

**Composición:**

Cada mL de solución contiene bromuro de ipratropio 0,6 mg.

Cada atomización al 0.06% proporciona 42 µg de bromuro de ipratropio.

**Forma farmacéutica:** Solución nasal estéril.

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento de la rinitis hipersecretora, en adultos y niños mayores de 5 años de edad.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al ipratropio o a cualquier ingrediente de la formulación, a la atropina o sus derivados.

**Precauciones y Advertencias:**

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo urticaria, angioedema, rash, broncoespasmo y edema orofaríngeo.

**Precauciones Generales:**

**Efectos oculares:** Tener precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, dolor ocular. Precipitación o empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado se han informado tras el contacto accidental del fármaco con los ojos.

**Efectos genitourinarios:** Precaución en pacientes con hipertrofia prostática u obstrucción del cuello vesical.

Se debe notificar al médico si aparece dolor ocular, visión borrosa, sequedad nasal excesiva, o episodios de sangrado nasal.

**Poblaciones específicas:**

**Embarazo:** Categoría B.

**Lactancia:** No sabe si el ipratropio se distribuye en la leche materna tras la administración intranasal.

**Uso pediátrico:** La Seguridad se estableció con base en estudios realizados en niños. La eficacia está basada en la extrapolación de los estudios en adultos con rinitis perenne, adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional al frío y sobre la probabilidad de que el curso, la fisiopatología de la enfermedad y el efecto del medicamento en niños, sean similares a los adultos.

La seguridad y eficacia del spray nasal al 0,06% no se ha establecido en niños <5 años de edad.

**Reacciones adversas:** Sequedad nasal, epistaxis.

**Interacciones:** La absorción sistémica limitada para el Ipratropio Spray Nasal reduce al mínimo la posibilidad de interacciones sistémicas con otros medicamentos.

**Agentes antimuscarínicos:** Potencial de efecto aditivo farmacológico con otros antimuscarínicos, incluyendo el ipratropium oralmente inhalado.

**Dosificación y grupo etario:**

**Grupo etario:** Mayores de 5 años.

**Dosis y Administración:**

**Administración intranasal:** Administrar en cada fosa nasal, utilizando la bomba spray. Cebiar la bomba antes de la primera dosis; Si la bomba se usa regularmente, no es necesario el cebado. Si no se utiliza por más de 24 horas, vuelva a cebiar con 2 atomizaciones; si no se utiliza durante más de 7 días, volver a cebiar con 7 sprays.

**Dosis:**

La Bomba de pulverización intranasal ofrece 0,6 mg por mL de solución por

atomización. El bromuro de ipratropio al 0,06%, spray nasal, proporciona 42 mcg de bromuro de ipratropio por atomización.

**Pacientes pediátricos:**

**Resfriado Común:**

Niños de 5-11 años de edad: 84 mcg (2 sprays de la solución 0,06%) en cada fosa nasal, 3 veces al día.

Niños  $\geq$  12 años de edad: 84 mcg (2 sprays de la solución 0,06%) en cada fosa nasal, 3 o 4 veces día.

**Rinitis Alérgica Estacional:**

Niños  $\geq$  5 años de edad: 84 mcg (2 sprays de la solución 0,06%) en cada fosa nasal 4 veces día.

Rinitis Perenne: Niños  $\geq$  6 años de edad: 42 mcg (1 spray de la solución 0,06%) en cada fosa nasal 2 o 3 veces día.

**Adultos:**

Resfriado Común: 84 mcg (2 atomizaciones de la solución 0,06%) en cada fosa nasal, 3 o 4 veces día.

Rinitis Alérgica Estacional: 84 mcg (2 atomizaciones de la solución 0,06%) en cada fosa nasal 4 veces al día.

**Límites de la prescripción:**

**Pacientes pediátricos:**

Resfriado Común: La seguridad y eficacia más allá de 4 días no está establecida.

Rinitis Alérgica Estacional: La seguridad y eficacia más allá de 3 semanas no está establecida.

**Adultos:**

Resfriado Común: La seguridad y eficacia más allá de 4 días no está establecida.

Rinitis Alérgica Estacional: La seguridad y eficacia más allá de 3 semanas no está establecida.

**Vía de Administración: Tópica nasal**

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

**Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación y precacuciones conceptuadas e incluir las contraindicaciones.

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. BUDEK PLUS®

Expediente : 20087782  
 Radicado : 2014171249/2015064174  
 Fecha : 2015/05/22  
 Interesado : Exeltis S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Cada cápsula contiene una mezcla de polvo seco de 400 µg de budesonida y 12 µg de formoterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación (Cápsula Dura)

Indicaciones: Tratamiento regular del asma, donde la combinación de un agonista β2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalados se ha encontrado apropiada. También está indicado en el tratamiento sintomático de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con historia de exacerbaciones respiratorias a pesar de la terapia regular con bronco dilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones: Si es usted alérgico (hipersensible) a la budesonida, el formoterol o al otro componente, que es la lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

Precauciones y Advertencias:

Antes de utilizar este medicamento, informe a su médico o farmacéutico:

- Si tiene diabetes.
- Si presenta alguna infección pulmonar.
- Si usted tiene la tensión arterial alta, o alguna vez ha tenido alguna enfermedad de corazón (Incluyendo latidos irregulares, pulso acelerado, estrechamiento de las arterias o insuficiencia cardiaca).

- Si tiene problemas de tiroides o de las glándulas suprarrenales.
- Si presenta niveles bajos de potasio en la sangre.
- Si tiene problemas graves de hígado.
- Debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar.
- Niños menores de seis (6) años este medicamento debe ser suministrado con precaución en pacientes con desórdenes cardiovasculares severos incluyendo arritmias, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada o tirotoxicosis.
- Debe tenerse con precaución al tratarse pacientes con una prolongación de intervalo qtc. El tratamiento con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico, por lo que debe 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 CY3A4 para el producto de la referencia.

Reacciones adversas:

Puesto que Budek Plus contiene budesónida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas beta2, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años de duración con budesónida en EPOC, se observó la aparición de hematomas en la piel y neumonía con una frecuencia del 10% y 6% respectivamente, en comparación con el 4% y 3% del grupo placebo

Interacciones:

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Budesonida/Formoterol no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos simpaticomiméticos beta2.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciban anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

No se ha observado que la budesónida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Asma: Budek Plus no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Budek Plus debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1 inhalación, dos veces al día

Niños (a partir de 6 años): Existe una concentración menor para niños de 6 a 11 años.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 1 inhalación, dos veces al día.

Vía de Administración: Vía Inhalatoria

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. 2015004324, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración
- Inserto radicado bajo el No 2014171249
- Información para prescribir radicado bajo el No 2014171249

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.3.,

ya que no se presentaron estudios clínicos que justificaran la concentración propuesta frente a las concentraciones aprobadas en Normas.

### 3.1.6.6. FACTANE® 200UI/mL

Expediente : 20083795  
 Radicado : 2014134321 / 2015073236  
 Fecha : 10/06/2015  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL  
 Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

#### Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de

naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII:C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con Factane.

Después de la comercialización de Factane, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10000$ ), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente Disgeusia\*

\*reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardiacos:  
Frecuencia desconocida: taquicardia.

Trastornos vasculares:  
Frecuencia desconocida: hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:  
Frecuencia desconocida: disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:  
Frecuencia desconocida: nauseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:  
Frecuencia desconocida: prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:  
Frecuencia desconocida: aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:  
La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) =  
peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) =  
 $\frac{2 \times \text{n.º de UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

| Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico              | Nivel plasmático de factor VIII necesario * | Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos |
|--|---|--|
| Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis. | 15 - 30%                                    | Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.  |

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| <p>Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral.</p> <p>Procedimiento quirúrgico moderadamente grave<br/>Incluida la extracción dental.</p> | 30 - 50%  | 2 - 4 días o hasta completar la curación.  |
| <p>Hemorragia potencialmente mortal:<br/>Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor</p>                    | 50 - 100% | Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%. |

#### Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

#### Pacientes con inhibidores

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de

coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

#### Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

| Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)   | Dosis*  | Procedimientos de administración  |
|--|---|---|
| <p>Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU</p> <p>niveles &gt; 5 BU</p>                                    | <p>de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día</p> <p>de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día</p> | <p>La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible</p>       |
| <p>Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales</p> | <p>100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico</p>                             | <p>en incrementos mensuales</p> <p>3 veces por semana, por lo menos durante 1 año</p> |

(\* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO:** 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 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

**Forma farmacéutica:** Polvo y disolvente para solución inyectable

**Presentaciones:**

Factane 1000 UI/5mL  
Factane 2000 UI/10mL

**Indicaciones:**

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

**Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

**Precauciones y Advertencias:**

**La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.**

**Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.**

**Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.**

**Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.**

**Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.**

**Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.**

**Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en**

pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente

que presentaban niveles de FVIII:C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con Factane.

Después de la comercialización de Factane, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10000$ ), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

#### Trastornos gastrointestinales:

Frecuente Disgeusia\*

\*reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane:

#### Trastornos del sistema inmunológico:

**Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, choque anafiláctico.**

**Trastornos psiquiátricos:**

**Frecuencia desconocida: agitación.**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Frecuencia desconocida: cefaleas, somnolencia, parestesias.**

**Trastornos cardiacos:**

**Frecuencia desconocida: taquicardia.**

**Trastornos vasculares:**

**Frecuencia desconocida: hipotensión, sofocos.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Frecuencia desconocida: disnea, sibilancias.**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Frecuencia desconocida: nauseas, vómitos.**

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

**Frecuencia desconocida: prurito, eritema, urticaria, angioedema.**

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

**Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.**

**Investigaciones:**

**Frecuencia desconocida: aumento de temperatura.**

**Notificación de presuntas reacciones adversas:**

La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

**Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.**

### Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) =

peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) =

$\frac{2 \times n.^{\circ} \text{ de UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

| Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico | Nivel plasmático de factor VIII | Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben |
|---|---------------------------------|--|
|---|---------------------------------|--|

|   | necesario * | mantener los niveles plasmáticos terapéuticos  |
|---|-------------|--|
| <b>Episodio hemorrágico leve:</b><br>Hematoma, hemartrosis, epistaxis.  | 15 - 30%    | Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.  |
| <b>Episodio hemorrágico grave:</b><br>hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral.<br><br>Procedimiento quirúrgico moderadamente grave<br>Incluida la extracción dental. | 30 - 50%    | 2 - 4 días o hasta completar la curación.  |
| <b>Hemorragia potencialmente mortal:</b><br>Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo.<br>Procedimiento de cirugía mayor                    | 50 - 100%   | Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%. |

### Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

### Pacientes con inhibidores

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

#### Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

| Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)   | Dosis*  | Procedimientos de administración  |
|--|---|---|
| <p>Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU</p> <p>niveles &gt; 5 BU</p>                                    | <p>de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a<br/>100 UI/kg/día cada día</p> <p>de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a<br/>100 - 300 UI/kg/día cada día</p> | <p>La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible</p> |
| <p>Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales</p> | <p>100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego<br/>50 UI/kg en días alternos y, a continuación,<br/>tratamiento profiláctico</p>                             | <p>en incrementos mensuales</p> <p>3 veces por semana,</p>                      |

|  |  |                               |
|--|--|-------------------------------|
|  |  | por lo menos durante<br>1 año |
|--|--|-------------------------------|

(\* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

**Vía de Administración:** Intravenosa

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

**Norma Farmacológica:** 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Prospecto informativo para el paciente radicado bajo número 2014134321, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.7.1. MEBAPAR 2% SUSPENSION ORAL

Expediente : 20087088  
 Radicado : 2014166909  
 Fecha : 2014/12/16  
 Fecha CR : 2015/05/12  
 Interesado : Grupo de Registro Sanitario.

Composición: Cada 100 mL de suspensión oral contiene 2 g de nitazoxanida

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiparasitario contra protozoarios y helmintos. Tratamiento de la diarrea causado por *Cryptosporidium Parvum* y *Giardia lamblia*.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier de los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia, a menos que el medico lo indique. Niños menores de 1 años de edad. Puede producir náuseas algunas veces acompañadas de cefaleas y anorexia y ocasionalmente vómito, malestar epigástrico inespecífico y dolor abdominal tipo cólico. Precaución en enfermedades hepáticas y renales.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Norma farmacológica 4.2.6.0N10 y las Actas No. 42 del 2003, numeral 2.4.4, Acta No. 45 del 2013, numeral 3.11.3 (adjunto copias) donde se puede evidenciar un error en la concentración del medicamento Nitazoxadina Suspensión Oral 600 mg/mL (la concentración del producto es 60% dicha concentración es improcedente para la forma farmacéutica.), sírvase revisar la información y hacer la aclaración al respecto.

Se le solicita incluir la presentación Nitazoxadina Suspensión Oral 2g/100mL (2%)-100mg/5mL. Ya que lo aprobado es polvo o granulado para reconstituir a Suspensión Oral.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptoamitados en las Actas No. 42 del 2003, numeral 2.4.4, Acta No. 45 del 2013, numeral 3.11.3 y la Norma Farmacológica 4.2.6.0N10, en el sentido de especificar que la composición correcta de Nitazoxanida de Suspensión oral es polvo o granulado para reconstituir a Suspensión Oral de al 2% o 20mg/mL.

### 3.1.7.2. DECAMIL® B12

Expediente : 49703  
 Radicado : 2013147726  
 Fecha : 30/07/2014  
 Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada 1 mL contiene 1 mg de hidroxocobalamina acetato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

Acta No. 14 de 2015 SEMPB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Indicaciones: Anemia perniciosa con o sin complicaciones neurológicas.

Contraindicaciones: Solo debe administrarse cuando se tenga un diagnóstico seguro, debido a la posibilidad de enmascarar los síntomas de degeneración aguda de la médula espinal. "contiene en su fórmula: alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión del producto de la referencia en normas farmacológicas, por cuanto se trata de una renovación de registro, y este no se encuentra en actas de la comisión revisora. Así mismo se solicita se pronuncien sobre: La norma farmacológica, indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología (si aplica) grupo etario, condición de venta.

**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.

### 3.1.8 MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

#### 3.1.8.1. XOFIGO®

Expediente : 20061395  
 Radicado : 2015062530  
 Fecha : 2015/05  
 Interesado : Bayer S.A  
 Fabricante : Institute For Energy Technology – IFE

Composición: Cada vial de solución inyectable contiene Cloruro de radio <sup>223</sup>Ra 6 MBq

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones: Frasco de vidrio incoloro tipo I por 6.0 MBq, tapon de clorobutilo gris en blindaje de plomo

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomática y sin enfermedad metastásica visceral conocida

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones conocidas para el uso de xofigo. advertencias: en los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, la terapia con el tratamiento de referencia, según indicación clínica, se debe completar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con xofigo. En los pacientes con fracturas óseas, la estabilización ortopédica de las fracturas se debe realizar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con xofigo.

Precauciones y advertencia: No hay experiencia pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas y metástasis viceral".

Dosificación y grupo etario: Xofigo se administra como una inyección intravenosa lenta (generalmente, hasta 1 minuto). La sonda o cánula de acceso intravenoso se debe lavar con solución salina isotónica antes y después de la inyección de xofigo. El régimen de dosis de xofigo es de 50 kbq por kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4 semanas para 6 inyecciones. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de más de 6 inyecciones de Xofigo.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Con formula facultativa

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

- Nueva Formulación
- Nueva Dosificación
- Inserto e información para prescribir en Versión 4.0 del 20-Marzo-2015 solicitada

Nueva formulación: Composición: Cada ml de solución contiene 1100 kBq de cloruro de radio Ra 223 (cloruro de radio-223), que corresponde a 0,58 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ion libre. Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de cloruro de radio-223 en la fecha de referencia

**Nueva Dosificación:** La pauta posológica de Xofigo® es de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones. La norma farmacológica debería quedar expresada: 1100 kBq de cloruro de radio Ra 223 (cloruro de radio-223) que corresponde a 0,58 ng de radio-223. Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de cloruro de <sup>223</sup> radio).

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

- Nueva Formulación
- Nueva Dosificación
- Inserto e información para prescribir en Versión 4.0 del 20-Marzo-2015 solicitada

**Nueva formulación: Composición:** Cada ml de solución contiene 1100 kBq de cloruro de radio Ra 223 (cloruro de radio-223), que corresponde a 0,58 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ion libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de cloruro de radio-223 en la fecha de referencia)

**Nueva Dosificación:** La pauta posológica de Xofigo® es de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones.

La norma farmacológica debería quedar expresada: 1100 kBq de cloruro de radio Ra 223 (cloruro de radio-223) que corresponde a 0,58 ng de radio-223. Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de cloruro de <sup>223</sup> radio).

En cuanto al inserto y la Información para prescribir, la Sala considera que se debe incluir hipersensibilidad en las Contraindicaciones del producto.

### 3.1.9.2. ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839/19978841  
 Radicado : 2015049608 - 2014135493  
 Fecha : 2015/04/22  
 Interesado : Pfizer S.A.S

Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Composición: Cada jeringa prellenada contiene Etanercept 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoidea y niños menores de 6 años en psoriasis.

Condición de Venta: Con formula facultativa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No.16 de 2014, numeral 3.1.1.9., en cuanto a presentar los resultados de los estudios clínicos en curso que permitan definir claramente el papel del medicamento en las indicaciones propuestas dada la complejidad de la evaluación de su utilidad real. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inseto basado en CDS versión 36.0 de marzo 25 de 2014
- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

Nueva Dosificación:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños ( $\geq 2$  a  $< 18$  años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños  $< 2$  años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):

Niños ( $\geq 6$  a  $< 18$  años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos ( $\geq 65$  años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

Nuevas Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriasisica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta

inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

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

### 3.1.9.3. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870  
 Radicado : 2015007735  
 Fecha : 2015/01/27  
 Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.  
 Fabricante : DSM Pharmaceuticals INC

Composición: Cada vial de 30 mL contiene 300 mg de eculizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).  
 Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis.

En pacientes con SHUA:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

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

- Modificación de Dosificación
- Información farmacológica
- Información para prescribir versión 4.0

Nueva Dosificación:

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

El régimen de administración para la HPN en pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

En el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

El régimen de administración para el SHUa en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada semana durante las primeras 4 semanas.

- Fase de mantenimiento: 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

### Pacientes Pediátricos

Los pacientes pediátricos HPN y SHUa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente;

En pacientes HPN y SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica de Soliris consiste en:

| Peso corporal del paciente | Fase Inicial         | Fase de Mantenimiento                              |
|----------------------------|----------------------|--|
| 30 - <40 kg                | 600 mg semanales x 2 | 900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas |
| 20 - <30 kg                | 600 mg semanales x2  | 600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas |
| 10 - <20 kg                | 600 mg semanales x 1 | 300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas |
| 5 - <10 kg                 | 300 mg semanales x 1 | 300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas |

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos y pacientes pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco):

| Tipo de Intervención Plasmática        | Última Dosis de Soliris | Dosis adicional de Soliris por cada intervención de plasma       | Pauta de la Dosis adicional de Soliris  |
|--|-------------------------|--|---|
| Plasmaféresis o intercambio plasmático | 300 mg                  | 300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático | Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático |
|  | $\geq 600$ mg           | 600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático |   |

|                                     |         |  |   |
|-------------------------------------|---------|--|---|
|                                     |         | intercambio plasmático                             |   |
| Infusión de plasma fresco congelado | ≥300 mg | 300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco | 60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco |

**-Información farmacológica:**

- Inclusión de información clínica de 2 años correspondiente a los estudios C08-002A/B y C08-003A/B e información clínica de los estudios C10-003 Y C10-004 en pacientes con "Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) " para el producto Soliris® 300 mg solución para infusión intravenosa.
- Inclusión de la guía de dosificación para pacientes pediátricos con "Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)".

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

### 3.1.12. MODIFICACIÓN GRUPO ETARIO

#### 3.1.12.1. KIVEXA

Expediente : 19954549  
 Radicado : 2015060136  
 Fecha : 2015/05/14  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.  
 Fabricante : Glaxo Wellcome Operations

Composición: Cada tableta contiene sulfato de abacavir equivalente a abacavir 600mg y lamivudina 300 mg

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y Precauciones: en esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa®. Hipersensibilidad al abacavir: en general, en los estudios

clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección por alelo HLA-b\*5701, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, la cual ha resultado fatal en raras ocasiones.

Factores de riesgo los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA b\* 5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. en el estudio prospectivo cna106030 (predict-1), el uso de una detección del alelo hla b\*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ( $p < 0.0001$ ), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ( $p < 0.0001$ ).

Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo hla b\*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA b\*5701. Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA b\*5701 en cualquier paciente infectado por vih que no haya sido expuesto previamente al abacavir.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de hla-b\*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que tengan diagnóstico de del alelo hla b\*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. aún en ausencia del alelo hla b\*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal. Descripción clínica la reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican compromiso multiorgánico.

La mayoría de los pacientes tienen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden ser fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómito, diarrea o

dolor abdominal, y signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en las radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, los cuales pueden ser localizados).

Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero generalmente se presentan dentro de las seis primeras semanas de tratamiento. Los síntomas empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

Tratamiento clínico: independientemente de su estatus de hla-b\*5701, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico para obtener asesoramiento. Si se diagnostica una reacción de hipersensibilidad, kivexa® debe ser discontinuado de inmediato. Kivexa®, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen®, Trizivir®), nunca debe reinstaurarse después de una reacción de hipersensibilidad, pues podrían recurrir síntomas más severos en cuestión de horas e incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

Para evitar un retardo en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, Kivexa® debe ser discontinuado permanentemente si no puede excluirse la hipersensibilidad, incluso cuando haya otros diagnósticos posibles (enfermedades respiratorias, enfermedad de tipo gripal, gastroenteritis o reacciones a otras medicaciones). Kivexa®, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen®, Trizivir®), no debe reinstaurarse aunque se presente una recurrencia de los síntomas después de la reprovocación con una o varias medicaciones alternativas.

Consideraciones especiales después de una interrupción del tratamiento con kivexa® independientemente del estatus de hla-b\*5701 de un paciente, si el tratamiento con cualquier producto conteniendo abacavir ha sido discontinuado y se está considerando la reinstauración de la terapia con kivexa®, la razón de la discontinuación debe ser evaluada para asegurar que el paciente no haya tenido síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede excluirse una reacción de hipersensibilidad, no debe reinstaurarse Kivexa® ni cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen®, Trizivir®).

Han habido reportes poco frecuentes de reacción de hipersensibilidad después de la reintroducción de abacavir, donde la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas

gastrointestinales o un síntoma respiratorio). Si se decide reinstaurar kivexa® en estos pacientes, esto debe hacerse únicamente bajo supervisión médica directa. En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reinstaurado el tratamiento y que no habían tenido síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se decide reinstaurar kivexa, esto sólo debe hacerse si el paciente u otras personas pueden tener fácil acceso a una atención médica apropiada.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-b\*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-b\*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo hla-b\*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica. información esencial para los pacientes los médicos que prescriban Kivexa® deben asegurarse que los pacientes tengan pleno conocimiento acerca de la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad: los pacientes deben ser concientizados de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad al abacavir que podría resultar en una reacción potencialmente mortal o incluso la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-b\*5701-positivos.

Se debe informar a los pacientes que las personas HLA-b\*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.- los pacientes que sean hipersensibles al abacavir hay que recordarles que nunca deben tomar otra vez Kivexa® ni ningún otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej. Ziagen®, Trizivir®), independientemente de su estatus de HLA-b\*5701. para evitar la reinstauración de Kivexa®, a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad debe pedírseles que devuelvan a la farmacia las tabletas restantes de Kivexa®.- a los pacientes que hayan discontinuado Kivexa® por cualquier razón, y particularmente por posibles reacciones adversas o enfermedad, debe recomendárseles que se pongan en contacto con su médico antes de empezar a tomarlo otra vez.- a cada paciente debe recordársele que lea el folleto anexo al envase del producto incluido en el paquete de Kivexa®.

Debe recordárseles la importancia de sacar la tarjeta de alerta incluida en el paquete, y llevarla siempre consigo. Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis: se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos

mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea). Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa® particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática.

El tratamiento con Kivexa® debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa) lipodistrofia - en algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorso-cervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa.

Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (inti) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante. Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.

Síndrome de reconstitución inmunológica: en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas sintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente,

tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*).

Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b: - el uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis b (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Si kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis b, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB. Infecciones oportunistas: - los pacientes que reciben kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección: se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con kivexa®, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas. Infarto de miocardio: en un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los

datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

**Dosificación y Grupo Etario:** La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

Kivexa no debería administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis.

Kivexa puede tomarse con o sin alimentos.

Kivexa se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de las dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen<sup>MR</sup>) o lamivudina (3TC<sup>MR</sup>). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

**Poblaciones:**

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Kivexa<sup>®</sup> en adultos y adolescentes es de una tableta una vez al día.

- Niños

Kivexa<sup>®</sup> no se recomienda para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función

hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- Deterioro renal

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa® en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- Deterioro hepático

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh).

Como no es posible reducir la dosis con Kivexa®, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de Ziagen y 3TC (lamivudina).

No se recomienda Kivexa® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh).

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Como Kivexa contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que puedan haberse identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con Kivexa. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales como inhibidores de la proteasa, análogos no nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del citocromo P<sub>450</sub>.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Interacciones aplicables al abacavir

**Etanol:** El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

**Metadona:** En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima ( $C_{max}$ ) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $t_{max}$ ), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22% la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

#### Interacciones aplicables a la lamivudina

**Trimetoprim** - La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga deterioro renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver Posología y Administración). La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P.carinii*) y la toxoplasmosis.

**Zalcitabina** - Cuando los dos productos medicinales se usan en forma concurrente, la lamivudina podría inhibir la fosforilación intracelular de la zalcitabina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa en combinación con zalcitabina.

**Emtricitabina:** La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

**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:

- Modificación del grupo etareo
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto para el usuario versión GDS17/IP115 del 17 de Noviembre de 2014\_
- Información para el prescriptor versión GDS17/IP115 del 17 de Noviembre de 2014
- Actualización de la tarjeta de alerta

#### Nueava Posología y Administración

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

Kivexa no debería administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta de dosis fija en la que no puede reducirse la dosis.

Preparaciones separadas de Ziagen y EPIVIR/3TC deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg. Kivexa puede tomarse con o sin alimentos. Kivexa se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de las dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto. En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen<sup>MR</sup>) o lamivudina (EPIVIR/3TC<sup>MR</sup>). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

#### Poblaciones

Adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg, la dosis recomendada de Kivexa en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.

#### Niños con un peso de menos de 25 kg

Kivexa no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso menor a 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- Deterioro renal

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- Deterioro hepático

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con Kivexa, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de Ziagen y EPIVIR/3TC. No se recomienda Kivexa en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh). ”

#### Nuevas Indicaciones:

Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg

#### Nuevas Contraindicaciones:

- Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa.

#### Hipersensibilidad al abacavir:

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas, que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos

inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) sin importar la condición de HLA-B\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de Kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con Kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con Kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si no puede descartarse una RHS, Kivexa o

cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) no debe reiniciarse.

- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el Kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHSRHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que las RHS puede ocurrir al reiniciar Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) y que reiniciar el Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.
- Descripción Clínica de la RHS por abacavir:
- Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización.
- Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.
- Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.
- Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHSRHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHSRHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.
- Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.
- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis: Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.
- Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal

repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

- Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)
- Lipodistrofia - En algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa.
- Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.
- Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante.
- Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.
- El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica: En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.
- Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.
- Infecciones oportunistas - Los pacientes que reciben Kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.
- Transmisión de la infección - Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.
- Infarto de Miocardio

- En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.
- Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Reacciones Adversas: Kivexa contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto podrían esperarse los eventos adversos asociados con estos fármacos.

En lo que concierne a varios de los otros eventos adversos reportados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia variedad de productos medicinales utilizados en el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH o si son resultado del proceso patológico subyacente.

Muchos de los eventos adversos listados se presentan comúnmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente para determinar la posible presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si Kivexa ha sido discontinuado en pacientes debido a que experimentaron uno de estos síntomas y se decide reinstaurar el abacavir, esto sólo debe hacerse bajo supervisión médica directa. ”

| Frecuencia                         | Abacavir   | Lamivudina  |
|------------------------------------|--|---|
| Comunes<br>(>1/100, <1/10)         | hipersensibilidad al fármaco, anorexia, cefalea, náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, fatiga | cefalea, náuseas, vómito, dolor abdominal superior, diarrea, erupción cutánea, fatiga, malestar general, fiebre |
| Poco comunes<br>(>1/1,000, <1/100) |  | neutropenia, anemia, trombocitopenia, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT)              |

#### Población Pediátrica:

La base de datos que respalda la dosificación de una vez al día con Kivexa en pacientes pediátricos proviene del estudio ARROW (COL105677) en el que 669 sujetos pediátricos infectados con HIV-1 recibieron abacavir y lamivudina, tanto una vez como dos veces al día (véase Estudios Clínicos). Dentro de esta población, 104 sujetos pediátricos infectados con HIV-1, con un peso de al menos 25 kg, recibieron abacavir y lamivudina como Kivexa una vez al día. No se identificaron situaciones de seguridad adicionales en sujetos pediátricos recibiendo dosificación tanto una vez como dos veces al día comparados con adultos.

#### Datos postcomercialización:

Además de los eventos adversos mencionados con base en los datos de los estudios clínicos, durante el uso postaprobatorio de abacavir y lamivudina se han identificado los siguientes eventos adversos que se presentan en la tabla que aparece a continuación. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a una posible relación causal con el abacavir y/o la lamivudina.

Se ha observado redistribución/acumulación del tejido adiposo corporal en algunos pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral de combinación. La frecuencia de este evento depende de varios factores, entre los cuales figura la combinación particular de fármacos antirretrovirales.

<sup>1</sup> acidosis láctica

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Hipersensibilidad:

La reacción de hipersensibilidad (RHSRHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los reportados

en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Piel:                    | Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)  |
| Tracto gastrointestinal: | Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales  |
| Vías respiratorias:      | Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias |
| Misceláneos:             | Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia          |
| Neurológico/psiquiátrico | Dolor de cabeza, parestesia  |
| Hematológico:            | Linfopenia   |
| Hígado/páncreas:         | Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática                                   |
| Musculo esquelético:     | Mialgia, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada                            |
| Urología:                | Creatinina elevada, insuficiencia renal  |

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las reacciones no han ocurrido con frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha notado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin síntomas anteriores de RHS (i.e., pacientes ya considerados como tolerantes al abacavir)

#### Poblaciones Especiales de Pacientes

Niños - El abacavir se absorbe óptima y rápidamente a partir de formulaciones en solución oral y de tableta administrada a niños. Se ha demostrado que la exposición de abacavir en plasma es la misma para ambas formulaciones cuando se administran a la misma dosis. A los niños a los que se les administra abacavir en solución oral conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición a abacavir en plasma semejante a la de los adultos. A los niños a los que se les administra abacavir en tabletas orales conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una

exposición abacavir en plasma mayor que la de los niños a los que se les administra solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con la formulación en tableta. Estudios de farmacocinética pediátrica demostraron que una dosis al día provee el equivalente ABC<sub>0-24</sub> de la dosis dos veces al día de la misma dosis total diaria para ambas formulaciones (solución oral y tabletas).

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58 a 66%) fue más baja y más variable en pacientes pediátricos menores a 12 años de edad. En niños, la administración de tabletas produce valores plasmáticos más altos en el AUC<sup>∞</sup> y la C<sub>max</sub> de lamivudina que la solución oral. En niños recibiendo la solución oral de lamivudina de acuerdo al régimen de dosificación recomendado logran una exposición en plasma a lamivudina dentro del rango de valores observados en adultos. En niños recibiendo las tabletas orales de lamivudina siguiendo el régimen de dosificación recomendado logran una exposición más alta de lamivudina en plasma que los niños recibiendo la solución oral debido a que se administran dosis mg/kg más altas con la formulación con tabletas y a que la formulación con tabletas tiene una mayor biodisponibilidad. Estudios pediátricos farmacocinéticos tanto con las formulaciones de solución oral como de tabletas han demostrado que la dosificación una vez al día proporciona valores de AUC<sub>24</sub> equivalentes a una dosificación dos veces al día de la misma dosis total diaria.

Pacientes con deterioro hepático - Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos del abacavir han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático leve (calificación de Child-Pugh de 5 a 6). Los resultados demostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC de abacavir y de 1.58 veces en la vida media del abacavir. Las ABC de los metabolitos no fueron modificadas por la enfermedad hepática. Sin embargo, las velocidades de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron.

Es probable que se requiera reducir la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro hepático leve. Por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de abacavir (Ziagen). Los parámetros farmacocinéticos del abacavir no han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se espera que las concentraciones plasmáticas del abacavir sean variables y con aumentos sustanciales en estos pacientes. Por lo tanto, Kivexa no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Los datos obtenidos acerca de la lamivudina en pacientes con deterioro hepático moderado a severo demuestran que los parámetros farmacocinéticos no son afectados significativamente por la disfunción hepática.

Pacientes con deterioro renal - Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado y alrededor de 2% del abacavir es excretado en forma intacta en la orina. La farmacocinética del abacavir en los pacientes con enfermedad renal es semejante a la de los pacientes con función renal normal. Los estudios con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (ABC) son más altas en los pacientes con disfunción renal, debido al aclaramiento disminuido. Es necesario reducir la dosis para los pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto; por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de lamivudina (EPIVIR/3TC).

### Estudios Clínicos

El abacavir y la lamivudina han sido utilizados como componentes de la terapia antirretroviral de combinación en pacientes sin y con exposición previa a terapia antirretroviral. La terapia de combinación ha consistido en otros agentes antirretrovirales de la misma clase o de diferentes clases, tales como IPs y INNTIs. Se ha demostrado que el abacavir y la lamivudina de la tableta KIVEXA son bioequivalentes al abacavir y la lamivudina cuando se administran por separado (ver Farmacocinética).

La eficacia clínica de la terapia antirretroviral de combinación que contiene abacavir más lamivudina, administrada una o dos veces al día, ha sido confirmada en los estudios que se describen a continuación.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados con el VIH, sin exposición previa a la terapia antirretroviral, fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 300 mg de abacavir dos veces al día o 300 mg de zidovudina dos veces al día, en combinación con 150 mg de lamivudina dos veces al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas.

En la población de Intención de Tratar (IDT), 70% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con 69% de los del grupo de zidovudina, obtuvieron una respuesta virológica en la Semana 48 con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 de 50 o menos copias/mL. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las concentraciones plasmáticas en la evaluación basal de ARN del VIH-1 de

100,000 copias o menos/mL o más de 100,000 copias/mL. Se demostró que el grupo de abacavir fue no inferior en comparación con el grupo de zidovudina en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Este estudio confirma la no inferioridad de un régimen que contiene abacavir más lamivudina, en comparación con un régimen utilizado más extensamente de zidovudina más lamivudina.

Un régimen de abacavir y lamivudina una vez al día fue investigado en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30021) de 770 adultos infectados con el VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 600 mg de abacavir una vez al día o 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la evaluación basal de acuerdo con las concentraciones plasmáticas menores que o iguales a 100,000 ó mayores de 100,000 copias de ARN del VIH-1/mL. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas

Respuesta Viroológica Basada en las Concentraciones Plasmáticas de < 50 copias de ARN del VIH-1/mL en la Semana 48 Población Expuesta de Intención de Tratar (IDT)

| Poblaciones   | ABC una vez/día + 3TC + EFV (N = 384 ) | ABC dos veces/día + 3TC + EFV (N = 386 ) |
|---|--|--|
| Subgrupo de acuerdo con el ARN de la evaluación basal |  |  |
| ≤100,000 copias/mL                                    | 141/217 (65%)                          | 145/217 (67%)                            |
| >100,000 copias/mL                                    | 112/167 (67%)                          | 116/169 (69%)                            |
| Población total                                       | 253/384 (66%)                          | 261/386 (68%)                            |

Se demostró que el grupo de abacavir una vez al día fue no inferior cuando se comparó con el grupo de dos veces al día en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Las frecuencias de los eventos adversos reportados fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó hacer un análisis genotípico de todos los sujetos con fracaso virológico (concentraciones confirmadas de ARN del VIH/mayores de 50 copias/mL). Hubo una baja frecuencia global de fracaso virológico tanto en el grupo de tratamiento de una vez al día como en el de dos veces al día (10 y 8%, respectivamente). Además, por razones técnicas, la genotipificación estuvo restringida a las muestras con

concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1/mayores de 500 copias/mL. Estos factores resultaron en un tamaño de muestra reducido. Por lo tanto, no pudieron inferirse conclusiones firmes acerca de las diferencias en las mutaciones surgidas durante el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido de la transcriptasa inversa 184 fue consistentemente la posición más frecuente para las mutaciones asociadas con la resistencia a los INTI (M184V o M184I). La segunda mutación más frecuente fue la L74V. Las mutaciones Y115F y K65R fueron poco comunes.

Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una versus dos veces al día de abacavir y lamivudina dentro de un estudio controlado de asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1,206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW (COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antiretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados de manera aleatoria a una dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/ml en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria de abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW (Análisis observado)

|  | Dos veces al día<br>N (%)                | Una vez al día<br>N (%) |
|--|--|-------------------------|
| Semana 0 (después de ≥36 semanas en tratamiento)       |  |                         |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                        | 250/331 (76)                             | 237/335 (71)            |
| Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día) | -4.8% (IC de 95% -11.5% a +1.9%), p=0.16 |                         |
| Semana 48  |  |                         |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                        | 242/331 (73)                             | 236/330 (72)            |

|  |   |              |
|--|---|--------------|
| Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día) | -1.6% (IC de 95% -8.4% a +5.2%), p=0.65 |              |
| Semana 96  |   |              |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                        | 234/326 (72)                            | 230/331 (69) |
| Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día) | -2.3% (IC de 95% -9.3% a +4.7%), p=0.52 |              |

Se demostró que el grupo de dosificación de abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12%, para el criterio de valoración principal de <80 c/ml en la Semana 48 así como en la Semana 96 (criterio de valoración secundario) y todos los demás límites evaluados (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, la edad o la carga viral en la asignación aleatoria. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad indistintamente del método de análisis

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

- **Modificación del grupo etareo**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto para el usuario versión GDS17/IP115 del 17 de Noviembre de 2014\_**
- **Información para el prescriptor versión GDS17/IP115 del 17 de Noviembre de 2014**
- **Actualización de la tarjeta de alerta**

### Nueva Posología y Administración

**La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.**

**Kivexa no debería administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta de dosis fija en la que no puede reducirse la dosis.**

Preparaciones separadas de Ziagen y EPIVIR/3TC deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg. Kivexa puede tomarse con o sin alimentos. Kivexa se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de las dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto. En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen<sup>MR</sup>) o lamivudina (EPIVIR/3TC<sup>MR</sup>). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

### Poblaciones

Adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg, la dosis recomendada de Kivexa en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.

### Niños con un peso de menos de 25 kg

Kivexa no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso menor a 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- Deterioro renal

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- Deterioro hepático

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con Kivexa, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de Ziagen y EPIVIR/3TC. No se recomienda Kivexa en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh). ”

### Nuevas Indicaciones:

Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg

### Nuevas Contraindicaciones:

- Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

### Nuevas Advertencias y Precauciones:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa.

### Hipersensibilidad al abacavir:

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas, que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo

### Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni en pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) sin importar la condición de HLA-B\*5701.

- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de Kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con Kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con Kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si no puede descartarse una RHS, Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el Kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHSRHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que las RHS puede ocurrir al reiniciar Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) y que reiniciar el Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.
- Descripción Clínica de la RHS por abacavir:

- Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización.
- Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.
- Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.
- Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.
- Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.
- **Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis:** Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.
- Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).
- Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

- **Lipodistrofia** - En algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa.
- Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.
- Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante.
- Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.
- El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.
- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica:** En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha

reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.**
- **Infecciones oportunistas - Los pacientes que reciben Kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.**
- **Transmisión de la infección - Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.**
- **Infarto de Miocardio**
- **En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis**

global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

- Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

**Reacciones Adversas:** Kivexa contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto podrían esperarse los eventos adversos asociados con estos fármacos.

En lo que concierne a varios de los otros eventos adversos reportados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia variedad de productos medicinales utilizados en el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH o si son resultado del proceso patológico subyacente.

Muchos de los eventos adversos listados se presentan comúnmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente para determinar la posible presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si Kivexa ha sido discontinuado en pacientes debido a que experimentaron uno de estos síntomas y se decide reinstaurar el abacavir, esto sólo debe hacerse bajo supervisión médica directa.

| Frecuencia                         | Abacavir   | Lamivudina  |
|------------------------------------|--|---|
| Comunes<br>(>1/100, <1/10)         | hipersensibilidad al fármaco, anorexia, cefalea, náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, fatiga | cefalea, náuseas, vómito, dolor abdominal superior, diarrea, erupción cutánea, fatiga, malestar general, fiebre |
| Poco comunes<br>(>1/1,000, <1/100) |  | neutropenia, anemia, trombocitopenia, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT)              |

### **Población Pediátrica:**

La base de datos que respalda la dosificación de una vez al día con Kivexa en pacientes pediátricos proviene del estudio ARROW (COL105677) en el que 669 sujetos pediátricos infectados con HIV-1 recibieron abacavir y lamivudina, tanto una vez como dos veces al día (véase Estudios Clínicos). Dentro de esta población, 104 sujetos pediátricos infectados con HIV-1, con un peso de al menos 25 kg, recibieron abacavir y lamivudina como Kivexa una vez al día. No se identificaron situaciones de seguridad adicionales en sujetos pediátricos recibiendo dosificación tanto una vez como dos veces al día comparados con adultos.

### **Datos postcomercialización:**

Además de los eventos adversos mencionados con base en los datos de los estudios clínicos, durante el uso postaprobatorio de abacavir y lamivudina se han identificado los siguientes eventos adversos que se presentan en la tabla que aparece a continuación. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a una posible relación causal con el abacavir y/o la lamivudina.

Se ha observado redistribución/acumulación del tejido adiposo corporal en algunos pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral de combinación. La frecuencia de este evento depende de varios factores, entre los cuales figura la combinación particular de fármacos antirretrovirales.

### **<sup>1</sup> acidosis láctica**

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

#### **Hipersensibilidad:**

La reacción de hipersensibilidad (RHSRHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Piel:</b>                    | <b>Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)</b>  |
| <b>Tracto gastrointestinal:</b> | <b>Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales</b>  |
| <b>Vías respiratorias:</b>      | <b>Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias</b> |
| <b>Misceláneos:</b>             | <b>Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia</b>          |
| <b>Neurológico/psiquiátrico</b> | <b>Dolor de cabeza, parestesia</b>  |
| <b>Hematológico:</b>            | <b>Linfopenia</b>   |
| <b>Hígado/páncreas:</b>         | <b>Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática</b>                                   |
| <b>Musculo esquelético:</b>     | <b>Mialgia, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada</b>                            |
| <b>Urología:</b>                | <b>Creatinina elevada, insuficiencia renal</b>  |

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las reacciones no han ocurrido con frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha notado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin síntomas anteriores de RHS (i.e., pacientes ya considerados como tolerantes al abacavir)

#### **Poblaciones Especiales de Pacientes**

**Niños** - El abacavir se absorbe óptima y rápidamente a partir de formulaciones en solución oral y de tableta administrada a niños. Se ha demostrado que la exposición de abacavir en plasma es la misma para ambas formulaciones cuando se administran a la misma dosis. A los niños a los que se les administra abacavir en solución oral conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición a abacavir en plasma semejante a la de los adultos. A los niños a los que se les administra abacavir en tabletas orales conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición abacavir en plasma mayor que la de los niños a los que se les administra solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con la formulación en tableta. Estudios de farmacocinética pediátrica demostraron que una dosis al día provee el equivalente ABC<sub>0-24</sub> de la dosis dos veces al día de la misma dosis total diaria para ambas formulaciones (solución oral y tabletas).

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58 a 66%) fue más baja y más variable en pacientes pediátricos menores a 12 años de edad. En niños, la administración de tabletas produce valores plasmáticos más altos en el  $AUC_{\infty}$  y la  $C_{max}$  de lamivudina que la solución oral. En niños recibiendo la solución oral de lamivudina de acuerdo al régimen de dosificación recomendado logran una exposición en plasma a lamivudina dentro del rango de valores observados en adultos. En niños recibiendo las tabletas orales de lamivudina siguiendo el régimen de dosificación recomendado logran una exposición más alta de lamivudina en plasma que los niños recibiendo la solución oral debido a que se administran dosis mg/kg más altas con la formulación con tabletas y a que la formulación con tabletas tiene una mayor biodisponibilidad. Estudios pediátricos farmacocinéticos tanto con las formulaciones de solución oral como de tabletas han demostrado que la dosificación una vez al día proporciona valores de  $AUC_{24}$  equivalentes a una dosificación dos veces al día de la misma dosis total diaria.

**Pacientes con deterioro hepático -** Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos del abacavir han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático leve (calificación de Child-Pugh de 5 a 6). Los resultados demostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC de abacavir y de 1.58 veces en la vida media del abacavir. Las ABC de los metabolitos no fueron modificadas por la enfermedad hepática. Sin embargo, las velocidades de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron.

Es probable que se requiera reducir la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro hepático leve. Por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de abacavir (Ziagen). Los parámetros farmacocinéticos del abacavir no han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se espera que las concentraciones plasmáticas del abacavir sean variables y con aumentos sustanciales en estos pacientes. Por lo tanto, Kivexa no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Los datos obtenidos acerca de la lamivudina en pacientes con deterioro hepático moderado a severo demuestran que los parámetros farmacocinéticos no son afectados significativamente por la disfunción hepática.

**Pacientes con deterioro renal - Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado y alrededor de 2% del abacavir es excretado en forma intacta en la orina. La farmacocinética del abacavir en los pacientes con enfermedad renal es semejante a la de los pacientes con función renal normal. Los estudios con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (ABC) son más altas en los pacientes con disfunción renal, debido al aclaramiento disminuido. Es necesario reducir la dosis para los pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto; por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de lamivudina (EPIVIR/3TC).**

### Estudios Clínicos

**El abacavir y la lamivudina han sido utilizados como componentes de la terapia antirretroviral de combinación en pacientes sin y con exposición previa a terapia antirretroviral. La terapia de combinación ha consistido en otros agentes antirretrovirales de la misma clase o de diferentes clases, tales como IPs y INNTIs. Se ha demostrado que el abacavir y la lamivudina de la tableta KIVEXA son bioequivalentes al abacavir y la lamivudina cuando se administran por separado (ver Farmacocinética).**

**La eficacia clínica de la terapia antirretroviral de combinación que contiene abacavir más lamivudina, administrada una o dos veces al día, ha sido confirmada en los estudios que se describen a continuación.**

**En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados con el VIH, sin exposición previa a la terapia antirretroviral, fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 300 mg de abacavir dos veces al día o 300 mg de zidovudina dos veces al día, en combinación con 150 mg de lamivudina dos veces al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas.**

**En la población de Intención de Tratar (IDT), 70% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con 69% de los del grupo de zidovudina, obtuvieron una respuesta virológica en la Semana 48 con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 de 50 o menos copias/mL. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las concentraciones plasmáticas en la evaluación basal de ARN del VIH-1 de 100,000 copias o menos/mL o más de 100,000 copias/mL. Se demostró que el grupo de abacavir fue no inferior en comparación con el grupo de zidovudina en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Este estudio**

confirma la no inferioridad de un régimen que contiene abacavir más lamivudina, en comparación con un régimen utilizado más extensamente de zidovudina más lamivudina.

Un régimen de abacavir y lamivudina una vez al día fue investigado en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30021) de 770 adultos infectados con el VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 600 mg de abacavir una vez al día o 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la evaluación basal de acuerdo con las concentraciones plasmáticas menores que o iguales a 100,000 ó mayores de 100,000 copias de ARN del VIH-1/mL. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas

**Respuesta Viroológica Basada en las Concentraciones Plasmáticas de < 50 copias de ARN del VIH-1/mL en la Semana 48 Población Expuesta de Intención de Tratar (IDT)**

| Poblaciones   | ABC una vez/día + 3TC + EFV (N = 384 ) | ABC dos veces/día + 3TC + EFV (N = 386 ) |
|---|--|--|
| Subgrupo de acuerdo con el ARN de la evaluación basal |  |  |
| ≤100,000 copias/mL                                    | 141/217 (65%)                          | 145/217 (67%)                            |
| >100,000 copias/mL                                    | 112/167 (67%)                          | 116/169 (69%)                            |
| Población total                                       | 253/384 (66%)                          | 261/386 (68%)                            |

Se demostró que el grupo de abacavir una vez al día fue no inferior cuando se comparó con el grupo de dos veces al día en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Las frecuencias de los eventos adversos reportados fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó hacer un análisis genotípico de todos los sujetos con fracaso virológico (concentraciones confirmadas de ARN del VIH/mayores de 50 copias/mL). Hubo una baja frecuencia global de fracaso virológico tanto en el grupo de tratamiento de una vez al día como en el de dos veces al día (10 y 8%, respectivamente). Además, por razones técnicas, la genotipificación estuvo

restringida a las muestras con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1/mayores de 500 copias/mL. Estos factores resultaron en un tamaño de muestra reducido. Por lo tanto, no pudieron inferirse conclusiones firmes acerca de las diferencias en las mutaciones surgidas durante el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido de la transcriptasa inversa 184 fue consistentemente la posición más frecuente para las mutaciones asociadas con la resistencia a los INTI (M184V o M184I). La segunda mutación más frecuente fue la L74V. Las mutaciones Y115F y K65R fueron poco comunes.

Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una versus dos veces al día de abacavir y lamivudina dentro de un estudio controlado de asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1,206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW (COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antiretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados de manera aleatoria a una dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/ml en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria de abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW (Análisis observado)

|  | Dos veces al día<br>N (%)                   | Una vez al día<br>N (%) |
|--|---|-------------------------|
| <b>Semana 0 (después de ≥36 semanas en tratamiento)</b>    |   |                         |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                            | 250/331 (76)                                | 237/335 (71)            |
| Diferencia de riesgo (una vez al día-<br>dos veces al día) | -4.8% (IC de 95% -11.5% a<br>+1.9%), p=0.16 |                         |
| <b>Semana 48</b>   |   |                         |

|  |   |              |
|--|---|--------------|
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                        | 242/331 (73)                            | 236/330 (72) |
| Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día) | -1.6% (IC de 95% -8.4% a +5.2%), p=0.65 |              |
| <b>Semana 96</b>                                       |   |              |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                        | 234/326 (72)                            | 230/331 (69) |
| Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día) | -2.3% (IC de 95% -9.3% a +4.7%), p=0.52 |              |

Se demostró que el grupo de dosificación de abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12%, para el criterio de valoración principal de <80 c/ml en la Semana 48 así como en la Semana 96 (criterio de valoración secundario) y todos los demás límites evaluados (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, la edad o la carga viral en la asignación aleatoria. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad indistintamente del método de análisis

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1 GLUCOPHAGE® 500 mg TABLETAS

Expediente : 59501  
 Radicado : 2014118879 - 2015052787  
 Fecha : 2015/04/29  
 Interesado : Merck S.A.  
 Fabricante : Merk Sante SAS

Composición: Cada tableta contiene metformina hidrocloreuro 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. 2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes, cetoacidosis diabética, pre-coma diabético, insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto), condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, choque, administración intravascular de materiales de contraste yodados, enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock, cirugía mayor electiva, insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo.

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.2.1., a la solicitud de aprobación de los estudios farmacocinéticos de un proceso alternativo de manufactura para continuar con el trámite de renovación 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 proceso alternativo de manufactura para el producto de la referencia y continuar con el trámite de renovación de Registro Sanitario.

### 3.2.2 GLUCOPHAGE® 850 mg TABLETAS

Expediente : 59502  
 Radicado : 2014118889 - 2015052789  
 Fecha : 2015/04/29  
 Interesado : Merck S.A.  
 Fabricante : Merk Sante SAS

Composición: Cada tableta lacada contiene metformina hidrocloreuro 850 mg equivalente a 662,9 mg de metformina base

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: 1. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-

urea. 2. coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. coadyuvante del síndrome de ovario poli quístico.

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

- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, choque, administración intravascular de materiales de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardiaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock.
- Cirugía mayor electiva.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.2.3 a la solicitud de aprobación de los estudios farmacocinéticos de un proceso alternativo de manufactura para continuar con el trámite de renovación 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 proceso alternativo de manufactura para el producto de la referencia y continuar con el trámite de renovación de Registro Sanitario.

### 3.2.3 RASAPARK

Expediente : 20090203  
 Radicado : 2015027300  
 Fecha : 06-03-2015 llege a comisión revisora 8-05-2015  
 Interesado : Novamed S.A  
 Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene Rasagilina mesilato equivalente rasagilina 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones: En niños y adolescentes menores de 18 años no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios de biodisponibilidad 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 realizar un estudio farmacocinético in vivo comparativo con un producto de referencia.

### 3.2.4. TRIMEBUTINA 300 mg

Expediente : 20087395  
 Radicado : 2014169511-2015058586  
 Fecha : 2015/05/12  
 Interesado : Novamed S.A.  
 Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene trimebutina 300mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Antiespasmódico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.13 a la solicitud de aprobación de la aprobación del estudio

comparativo de perfiles de disolución de trimebutina 300 mg tableta de liberación prolongada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia, ya que tratándose de un producto de liberación prolongada un estudio in vitro es insuficiente para demostrar su comportamiento farmacocinético.

### 3.2.5 LETMAN LETROZOL 2.5 mg TABLETA

Expediente : 20073093  
 Radicado : 2015053909 -2014164348  
 Fecha : 2015/04/30  
 Interesado : Novamed S.A  
 Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno. Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado. Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al letrozol. Estado endocrino premenopáusico; embarazo, lactancia.

Precauciones: insuficiencia renal: se deberá considerar cuidadosamente la relación entre riesgo/beneficio en las pacientes con una depuración (clearance) de la creatinina < 10 ml/min insuficiencia hepática: las pacientes con insuficiencia hepática aguda (según la puntuación c de la escala de child-pugh) han de permanecer bajo estrecho seguimiento.

Se deberá recomendar una anticoncepción adecuada en mujeres que potencialmente pueden quedar embarazadas, incluidas aquellas cuya edad se sitúa en torno a la menopausia (perimenopausia) o que acaban de iniciar la menopausia, y esta se debe continuar hasta que el estado postmenopáusico este plenamente establecido.

Como letrozol reduce las concentraciones circulantes de estrógenos y puede provocar una disminución de la densidad mineral ósea, se recomienda supervisión de la salud ósea

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante requerimiento 2015044090 de 21 de abril de 2015.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.18., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Femara de Novartis.

### 3.2.6 METOPROLOL TARTRATO 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19943526  
 Radicado : 2014156603 - 2015060900  
 Fecha : 2015/05/15  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A. Jamundí Colombia

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal ó bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la sala especializada de

medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.5 a la solicitud de aprobación del estudio de perfil de disolución comparativo entre metoprolol tartrato 100 mg tabletas y betaloc 100 mg tabletas astrazeneca.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia ya que el interesado no presenta la validación de la metodología analítica completa, que incluye selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro, estabilidad.

### 3.2.7 VERAPAMILO 80 mg VERAPAMILO 120 mg

Expediente : 42796 - 13393  
Radicado : 2015061481  
Fecha : 2015/05/19  
Interesado : Memphis Products S.A.  
Fabricante : Colompack S.A.

Composición:

Cada tableta contiene verapamilo clorhidrato 80 mg  
Cada tableta contiene Verapamilo clorhidrato 120 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiaritmico, antihipertensivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al verapamilo, shock cardiogénico, infarto cardiaco agudo, bloqueo cardiaco, bradicardia o hipotensión. Adminístrese con precaución en pacientes que esten recibiendo digitálicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de Estudios Farmacocinéticos para la Renovación de Registro Sanitario de los productos verapamilo 80 y verapamilo clorhidrato 120 mg tableta recubierta.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

interesado que de acuerdo con lo contemplado en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1., el interesado debe presentar estudios de bioequivalencia frente al innovador establecido, en este caso Isoptin de Abbott.

### 3.2.8 GLIOTEM

Expediente : 20087083  
 Radicado : 2015061305-2014166885  
 Fecha : 2015/05/19  
 Interesado : Sun Pharmaceutical Industries LTD  
 Fabricante : Quimica Fina S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 20 mg de temozolamida  
 Cada tableta contiene 100 mg de temozolamida  
 Cada tableta contiene 140 mg de temozolamida  
 Cada tableta contiene 250 mg de temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con mielosupresión severa. Manejo por especialista, chequeo hematológico periódico.

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.14 a la solicitud de aprobación del estudio del perfil de disolución comparativo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto en las concentraciones de 5 mg, 20 mg, 100 mg y 250 mg frente al producto Temodal® de Merck Sharp & Dohme

### 3.2.9 BENVIDA 10 mg/mL JARABE

Expediente : 20087755  
 Radicado : 2014171147 - 2015063138  
 Fecha : 2015/05/21  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : Aesica Pharmaceuticals GmbH

Composición: Cada mL contiene 10 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Benvida<sup>®</sup> está indicado como terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV)

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.3, en la Evaluación y aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto antiepiléptico Benvida<sup>®</sup> Comprimidos, con el fin de solicitar posteriormente su Registro Sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y considerando que la composición y el fabricante del producto Benvida son los mismos que para el productor Vimpat (innovador de lacosamida), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de solicitud de registro.

### 3.2.10 TEMOZOLOMIDA 250 mg, 180 mg, 140 mg, 100 mg, 20 mg y 5 mg

Expediente : 20085720  
 Radicado : 2014153554 - 2015063943

Fecha : 2015/05/21  
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A  
 Fabricante : EirGen Pharma LTD

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg, 180 mg, 140 mg, 100 mg, 20 mg y 5 mg de temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

La Temozolamida (TMZ) está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- Pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes.
- Hipersensibilidad a la Dacarbazina.
- Pacientes con Mielosupresión severa.
- En embarazo y lactancia, manejo por especialista. (de la solicitud)

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.6 a la solicitud de aprobación del estudio estudio de Bioequivalencia in vivo para el producto temozolomida cápsulas duras:

- Estudio comparativo de bio-equivalencia cruzado con dosis única, aleatorizado, de dos secuencias y dos períodos, de etiqueta abierta, con dos tratamientos, entre Temozolomida cápsulas 250 mg de Eirgen Pharma Ltd y el producto de referencia Temodal cápsulas 250 mg de Schering-Plough, en pacientes con glioma/astrocitoma de alto grado, bajo condiciones de ayuno.
- Perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 5mg y 20 mg.
- Concesión de bioexenciones para las concentraciones de 100 mg, 140mg y 180 mg de temozolomida cápsulas duras.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Temodal de Merck Sharp & Dohme, para todas las presentaciones solicitadas

### 3.2.11. CLENOX<sup>®</sup>

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050  
 Radicado : 2015029532  
 Fecha : 11/03/2015  
 Interesado : Procaps S.A

#### Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocineticos de los productos Clenox<sup>®</sup>

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor evaluación y discusión por parte de los comisionados.

### 3.2.11. DEPOTRIM® INYECTABLE

Expediente : 19997397  
 Radicado : 2013151008/2012138714  
 Fecha : 2013/12/18  
 Fecha CR : 2015/04/20  
 Interesado : Laboratorios Franco Colombiano S.A.S  
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada ampolla de 3mL de suspensión inyectable contiene medroxiprogesterona acetato 150 mg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Anovulatorio y tratamiento de endometriosis.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento. Tromboembolismo, hemorragias vaginales o del tracto urinario no diagnosticadas. Embarazo. Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2013008672 generado por el grupo de registros.

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

### 3.2.12. CLENOX®

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050  
 Radicado : 2015029532  
 Fecha : 11/03/2015  
 Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica

Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos de los productos Clenox®

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor evaluación y discusión por parte de los comisionados.**

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.3.1 ROBITUSSIN® FORTE

Expediente : 20053054  
 Radicado : 2014101874  
 Fecha : 2014/08/14 – se asignó el 20/05/2015  
 Interesado : Pfizer

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 2 g guayacolato de glicerilo (guaifenesina) y 300 mg de dextrometorfano bromhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Expectorante y antitusivo: ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho

**Contraindicaciones:** No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos consulte a su médico antes de tomar este producto.

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.2.1 a la solicitud de la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas indicaciones
- Aprobación de la Información para prescribir versión 3.0 febrero 14 de 2014.

**Nuevas Indicaciones:** Expectorante y antitusivo. Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho. Alivio temporal de la tos seca.

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

- Nuevas indicaciones
- Aprobación de la Información para prescribir versión 3.0 febrero 14 de 2014.

**Nuevas Indicaciones:** Expectorante y antitusivo. Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho. Alivio temporal de la tos seca.

**3.3.2 AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4 mL**  
**AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL**

Expediente : 19956000/19956001  
 Radicado : 2014102160/2014102156/2015025082/2015023763  
 Fecha : 2015/03/03 – se entrego el 2015/05/27  
 Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

**Composición:**

Cada vial contiene bevacizumab 100 mg  
 Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

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

Indicaciones: Avastin concentrado para solución para infusión 100 mg / 4mL

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Avastin® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado (international federation of gynecology and obstetrics) (figo) IV.

- Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL

-Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

-Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

-Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

-Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central .hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto

- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado presenta respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.3.2 para la aprobación de los siguientes punto para el producto de la referencia:

- Nuevas Indicaciones: Adicional a las aprobadas
- Información para prescribir e inserto Marzo 2014

Nuevas Indicaciones: Adicional a las aprobadas

“Avastin (Bevacizumab) en asociación con Quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más Paclitaxel o Topotecán mas Paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico”  
- Información para prescribir e inserto Marzo 2014

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

### 3.3.3 OCTOSTIM SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19917457  
Radicado : 2014138342  
Fecha : 2015/05/21  
Interesado : Rechon Life Science AB

Composición: Cada 1mL contiene desmopressina acetato 15 µg equivalente a 13.5 µg de desmopresina base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo II. Adminístrese con precaución en pacientes con asma, epilepsia, migraña, insuficiencia cardíaca.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.3.1 para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión I364-01
- Información para prescribir versión CCDS Octubre2003 Rev.2

Nuevas Indicaciones:

Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia, cirrosis hepática, o en pacientes con tiempo prolongado de sangrado de etiología desconocida.

Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de Von Willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.

Nuevas Contraindicaciones:

- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 mL/Kg/24 horas).
- Historia de angina inestable y/o insuficiencia cardíaca o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos.
- Hiponatremia conocida
- Enfermedad de Von Willebrand tipo IIB.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

**Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia o cirrosis hepática.**

**Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de Von Willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia, así:**

**Nuevas Contraindicaciones:**

- **Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 mL/Kg/24 horas).**
- **Historia de angina inestable y/o insuficiencia cardiaca o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos.**
- **Hiponatremia conocida**
- **Enfermedad de Von Willebrand tipo IIB.**

**Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación.**

### **3.3.4 ESTROGEL**

Expediente : 20010099  
 Radicado : 2014138344 - 2015063139  
 Fecha : 2015/05/21  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 100 g contiene estradiol hemihidrato equivalente a estradiol anhidro 60 mg

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento de vaginitis atrófica y uretritis atrófica posmenopausica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, carcinoma de endometrio, endometriosis, hemorragia vaginal de origen desconocido.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.3.6 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

En lo que se refiere a ajustar la información para prescribir versión 20/08/2014 en las indicaciones, retirando la frase: “Es limitada la experiencia de este tratamiento en mujeres mayores de 65 años”.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir radicados bajo número 2015063139, para el producto de la referencia.

### 3.3.5 PRIVIGEN 10% (2.5 g/25 mL)

Expediente : 20014505  
 Radicado : 2014078800-2015037591  
 Fecha : 2015/03/27  
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada frasco ampolla de 25 mL contiene 2.5 g de proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina G (IGG). Distribución de las subclases de IGG (valores promedio): IGG1 67.8%, IGG2 28.7%, IGG3 2.3%, IGG4 1.2% el contenido máximo de IGA es de 0.625 mg.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable.- síndrome de wiskott-aldrich mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.o niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de iga, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.1, para continuar con la de la aprobación del inserto fecha de revisión mayo de 2013

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.1., en cuanto al grupo etario, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

**Nuevas indicaciones:**

**Terapia de reemplazo en:**

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:**
  - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
  - Inmunodeficiencia común variable
  - Inmunodeficiencia combinada grave
  - Síndrome de Wiskott Aldrich
- **Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.**
- **Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.**

**Inmunomodulación:**

- **Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.**
- **Síndrome de Guillain Barré**
- **Enfermedad de Kawasaki**

- **Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)**

### Alotrasplante de médula ósea

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto fecha de revisión mayo de 2013, para el producto de la referencia.**

### 3.3.6 VALCOTE IV

Expediente : 224609  
 Radicado : 2015063818  
 Fecha : 2015/05/22  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 5mL de solución inyectable de ácido valproico 500mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: el valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones: el valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la dna polimerasa mitocondrial (polg, ej: síndrome de alpers o alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con polg).

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Valproato sódico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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:

- La ampliación de las indicaciones
- Inserto versión R0/2015

Nuevas Indicaciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Primera opción en status no convulsivo (Ausencias) como alternativa a Benzodiacepinas.

Segunda opción en status parcial o focal después de las benzodiacepinas.

Tercera opción en status generalizado después de la primera, benzodiacepinas, fenitoina y la segunda opción fenobarbital.

En niños el uso de ácido valpróico intravenoso es el medicamento de elección en casos excepcionales. Valcote IV debe ser usado solo cuando se haya realizado un balance de riesgo beneficio y preferiblemente como monoterapia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

**Indicaciones actualizadas:**

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

**Valcote intravenoso está indicado en las siguientes condiciones de estatus epiléptico en adultos:**

Primera opción en status no convulsivo (Ausencias) como alternativa a Benzodicepinas.

Segunda opción en status parcial o focal después de las benzodicepinas.

Tercera opción en status generalizado después de la primera, benzodicepinas, fenitoina y la segunda opción fenobarbital.

En niños el uso de ácido valpróico intravenoso es el medicamento de elección en casos excepcionales. Valcote IV debe ser usado solo cuando se haya realizado un balance de riesgo beneficio y preferiblemente como monoterapia.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas.

### 3.3.7. PROTOS 2 g

Expediente : 19960555  
 Radicado : 2014065044 / 15052549  
 Fecha : 25/05/2015  
 Interesado : LES Laboratories Servier

Composición: Cada sobre de 4g contiene 2000mg de Ranelato de Estroncio Anhidro

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Episodios de trombo embolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Inmovilización permanente o temporal debida p. Ej. A recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama. Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro vascular. Hipertensión arterial no controlada.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de inserto fecha última revisión 04.2014

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis severa:

- en mujeres posmenopáusicas,
- en hombres adultos, con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Indicaciones actualizadas:

Tratamiento de la osteoporosis severa:

- En mujeres posmenopáusicas,

- En hombres adultos, con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera

**La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente**

**Por último en cuanto al inserto, la Sala considera que el interesado debe cambiar Protelos por Protos, por cuanto se presta a confusión.**

### 3.3.8. AGGLAD OFTENÓ®

Expediente : 19924045  
 Radicado : 2015034889-2015051209  
 Fecha : 2015/03/20-2015/04/24  
 Interesado : Laboratorios Sophia de Colombia LTDA  
 Fabricante : Laboratorios Sophia S.A de C.V

Composición: cada mL de solución oftálmica contiene tartrato de brimonidina 2mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Para el tratamiento de la presión intraocular postoperatoria en pacientes sometidos a trabeculoplastia laser.

Contraindicaciones: En cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa, ya que el tartrato de brimonidina tiene efectos mínimos sobre la presión arterial y la hemodinámica cardiopulmonar. No deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión 01–2014 / IPP Versión 01- 2014

Nuevas Indicaciones:

El tartrato de brimonidina es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular de pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular. El tartrato de brimonidina es un agonista alfa selectivo, al reducir la presión intraocular es similar al timolol al 0.5% y superior al betaxolol al 0.25%. Cuando se utiliza en combinación con fármacos beta-bloqueadores, tiene efecto hipotensor similar al de la pilocarpina. Es eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular que se desarrolla después de cirugía ocular, iridotomía y trabeculoplastia con láser de argón

Nuevas Contradicciones: El tartrato de brimonidina está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa.

El tartrato de brimonidina no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

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

### 3.3.9. BUDENOFALK® 3 mg CÁPSULAS

Expediente : 19908024  
 Radicado : 2014010753/2014117061  
 Fecha : 19/09/2014  
 Interesado : Dr. Falk Pharma GmbH

Composición: Cada cápsula dura contiene 3 mg de budesonida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Enfermedad de crohn que afecta el íleo y el colon ascendente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad inflamatoria e infecciosa no diagnosticada, embarazo, lactancia y diabetes. Su uso prolongado requiere evaluación suprarenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014006381, generado por concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.3.1., en el sentido de allegar el reporte del área medica de Dr. Falk Pharma GmbH sobre los estudios realizados con el producto y estudios publicados que soportan la indicación solicitada “Hepatitis autoinmune”.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nuevas Indicaciones:**

**Enfermedad de Crohn que afecta el íleo y el colon ascendente, Hepatitis autoinmune.**

**Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión junio de 2012, para el producto de la referencia.**

### 3.3.10. PERJETA 420 mg

Expediente : 20060320  
 Radicado : 2014075173 / 2015038058  
 Fecha : 27/03/2015  
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 420 mg de pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría D).

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias: Disfunción ventricular izquierda: Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental CLEOPATRA, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento  $\geq 50\%$ ; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a  $< 50\%$  durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta  $> 360$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es  $< 40\%$  o del 40%-45% y se asocia con una disminución  $\geq 10$  puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente.

durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla. (Del registro)

**Dosificación y Grupo Etario:** Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un ensayo validado.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

**Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:**

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m<sup>2</sup>. Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m<sup>2</sup>.

**Vía de Administración:** Infusión I.V.

**Interacciones:** Un subestudio en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra no mostró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacológicas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

**Efectos Adversos:** La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.400 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos.

A continuación se resume las reacciones adversas (RA) registradas en el ensayo clínico fundamental Cleopatra, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel y se comparó con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. Dado que Perjeta se utiliza con Herceptin y docetaxel, es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Fatiga, astenia, edema periférico, inflamación de la mucosa, piroxia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, erupción cutánea, onicopatía, Prurito, sequedad cutánea

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica, cefalea, Disgeusia, Neuropatía sensitiva periférica, mareos

Trastornos musculoesquelético y de tejido conjuntivo: Mialgias, artralgias

Infecciones e infestaciones: Infección de las vías respiratorias superiores, rinofaringitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastorno del metabolismo y de la nutrición: Hiporexia

Trastornos oculares: Lagrimeo

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

La seguridad de Perjeta en los estudios de fase I y II concordó generalmente con la observada en el ensayo CLEOPATRA, aunque la incidencia y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si pertuzumab se administraba como monoterapia o concomitantemente con el antineoplásico o los antineoplásicos estudiados. Diarrea, alopecia y neutropenia fueron las reacciones adversas observadas con más frecuencia (>50%) con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute (NCI-CTCAE, versión 3) que se registraron con mayor frecuencia (>10%) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se registraron en <10% de los pacientes del grupo de Perjeta.

Infecciones e infestaciones: Paroniquia (3,5% en el grupo que recibió placebo y 7,1% en el de Perjeta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Derrame pleural (5,8% en el grupo de placebo y 5,2% en el de Perjeta).

Trastornos cardíacos: Disfunción del ventrículo izquierdo (8,3% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta incluida disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo (ICC) (1,8% en el grupo de placebo y 1,0% en el de Perjeta).

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad (5,0% en el grupo de placebo y 6,4% en el de Perjeta).

Hipersensibilidad al fármaco (3,8% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015000486 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.11, para continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Quedando la solicitud de la siguiente manera:

- Nuevas indicaciones:

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que no hayan recibido tratamiento previo con un antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o precoz (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o carboplatino.

- Nuevas Advertencias y precauciones

Disfunción ventricular izquierda:

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental de fase III CLEOPATRA en pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI Insuficiencia cardiaca congestiva) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel.

No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

En pacientes bajo tratamiento neoadyuvante (estudio NEOSPHERE), la incidencia de DVI fue mayor en los grupos tratados con Perjeta que en el grupo tratado con Herceptin y docetaxel. Se observó un aumento de la incidencia de reducción de la FEVI en pacientes tratadas con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel; la FEVI se recuperó hasta alcanzar valores  $\geq 50\%$  en todas las pacientes.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento  $\geq 50\%$ ; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a  $\leq 50\%$  durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta  $>360$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente en el tratamiento del cáncer metastásico y cada 6 semanas en el tratamiento neoadyuvante) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es  $<40\%$  o del  $40\%-45\%$  y se asocia con una disminución  $\geq 10$  puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta. Se debe disponer de

medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

- Posología y forma de administración:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2- positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un análisis validado.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, la prueba se debe realizar en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre el desempeño del ensayo y la interpretación, favor consultar los insertos de los ensayos de pruebas de HER2 validados.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Con el fin de prevenir errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento a preparar y administrar es Perjeta.

La terapia con Perjeta sólo debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Posología y administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:

Cáncer de mama metastásico:

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos.

Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/m<sup>2</sup>.

Los medicamentos deberán ser administrados secuencialmente. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden administrarse en cualquier orden. Cuando el paciente recibe docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin (trastuzumab). Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de cada infusión con Perjeta y antes del inicio de cualquier infusión subsecuente de Herceptin o docetaxel.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Perjeta, Herceptin y docetaxel deben administrarse como se ha indicado (para el cáncer de mama metastásico) como parte de uno de los siguientes regímenes:

- ✓ Durante 3 ciclos después del tratamiento con FEC
- ✓ Durante 4 ciclos antes del tratamiento con FEC
- ✓ Durante 6 ciclos con carboplatino (no se recomienda aumentar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m<sup>2</sup>).

Después del tratamiento quirúrgico, los pacientes deben recibir terapia adyuvante con Herceptin hasta concluir 1 año de tratamiento.

No hay pruebas suficientes para recomendar la administración concomitante de una antraciclina con Perjeta.

Duración del tratamiento:

Cáncer de mama metastásico:

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del régimen elegido

Dosis retrasadas u olvidadas:

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar

hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de Perjeta en infusión I.V. de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión I.V. de 30-60 minutos.

#### Modificación de la dosis:

Debe suspenderse la administración de Perjeta si se interrumpe el tratamiento con Herceptin.

En el cáncer metastásico, si se suspende el docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

En cuanto a Herceptin, no se recomienda disminuir la dosis.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de docetaxel y de otros antineoplásicos.

#### Reacciones relacionadas con la infusión:

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de Perjeta puede reducirse o interrumpirse.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, la infusión debe suspenderse inmediatamente

#### Disfunción ventricular izquierda:

Retírese la administración de Perjeta y Herceptin durante un mínimo de 3 semanas:

- Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cae hasta  $< 40\%$ ;
- en caso de una FEVI del 40-45% asociada con a un descenso  $\geq 10\%$  respecto al valor previo de tratamiento.

La administración de Perjeta y Herceptin puede restablecerse cuando la FEVI sea de nuevo  $>45\%$  o del 40-45% asociada con un descenso  $< 10\%$  respecto al valor previo de tratamiento.

Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo después de unas 3 semanas, se considerará firmemente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que los beneficios se estimen superiores a los riesgos para el paciente

- Aprobación de información para prescribir e inserto actualizado a Agosto de 2014 (CDS 4.0)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia por cuanto la información presentada es insuficiente para demostrar la mejoría en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en la indicación propuesta.

### 3.3.11. NEUROBION® DC 10000

Expediente : 20039245  
 Radicado : 2014114149/ 2015041062  
 Fecha : 2014/09/09 - 07/04/2015  
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 mL contiene:

Solución 1: Tiamina clorhidrato 100 mg  
 Solución 1: Piridoxina clorhidrato 100 mg  
 Solución 2: Cianocobalamina 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineurítico.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

Precauciones y advertencias: La administración de mega dosis de piridoxina se ha relacionado con la presentación de síndromes neuropáticos, los cuales revierten al suspender el tratamiento. No se administre a niños menores de doce (12) años. Este producto contiene alcohol bencílico, por el que no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia, ni en recién nacidos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015003960 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.5, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia.

-Modificación de Indicaciones:

Neurobion DC 10000: Antineurítico, coadyuvante en analgesia

Neurobion Inyectable: Neuropatías secundarias a deficiencia de Vitaminas B1, B6 y B12 y coadyuvante en analgesia.

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

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### 3.4.1 BIPRETERAX 10 mg

Expediente : 20020798

Radicado : 2014091397 - 2015042560

Fecha : 2015/04/09 – Llego a Comisión revisora 8 de mayo de 2015

Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: cada tableta contiene perindopril arginina equivalente a perindopril 10 mg / indapamida 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con perindopril e indapamida administrados de forma concomitante a la misma dosis

Contraindicaciones: • contraindicaciones: relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA angioedema idiopático / hereditario.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo relacionado con indapamida:
- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan “torsades de pointes”

- Lactancia relacionada con bi preterax 10 mg:
- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaración de creatinina por debajo de 60 ml / min) debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, bi preterax 10 mg comprimidos no debe utilizarse en:
  - Pacientes dializados.
  - Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

El interesado da respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.4.7., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación en Contraindicaciones
- Inserto e información para prescribir Versión 01.2014
- Resumen de las características del producto Versión 01.2014

Nuevas contraindicaciones:

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (TFG menor o igual a 60mL/min)

Relacionadas con indapamida:

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan “torsades de pointes”.
- Lactancia.

Relacionadas con BI PRETERAX 10mg:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min).

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, BI PRETERAX 10mg, no debe utilizarse en:

- Pacientes dializados
- Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.4.7, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación en Contraindicaciones**
- **Inserto e información para prescribir Versión 01.2014**
- **Resumen de las características del producto Versión 01.2014**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Relacionadas con perindopril:**

- **Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).**
- **Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA.**
- **Angioedema idiopático/hereditario.**
- **Segundo y tercer trimestres de embarazo.**
- **Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (TFG menor o igual a 60mL/min)**

**Relacionadas con indapamida:**

- **Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.**
- **Encefalopatía hepática.**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Hipopotasemia.**
- **Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan “torsades de pointes”.**
- **Lactancia.**

**Relacionadas con BI PRETERAX 10mg:**

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.**

- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min).

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, BI PRETERAX 10mg, no debe utilizarse en:

- Pacientes dializados
- Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

### 3.4.2 URSOFALK CAPSULA

Expediente : 204933  
 Radicado : 2015054788  
 Fecha : 2015/05/04  
 Interesado : Biotoscana S.A

Composición: Cada cápsula contiene ácido ursodeoxicólico 250mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula biliar está intacta. Útil en el tratamiento de cirrosis biliar primaria.

Contraindicaciones: No debe usarse en presencia de inflamación aguda de la vesícula biliar, obstrucción del tracto biliar, desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado, embarazo, cuando la vesícula biliar no puede ser visualizada con rayos X, en pacientes con cálculos biliares calcificados, disturbios contráctiles de la vesícula biliar o frecuentes cólicos biliares.

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: Unificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones, Inserto: Versión 02 basado en Patient leaflet Falk, Noviembre 2013; IPP: versión 1, basado en SMPC Falk Nov. 2013

Nuevas contraindicaciones: No debe ser usado en pacientes con:

- Inflamación aguda de la vesícula biliar o las vías biliares
- Obstrucción de las vías biliares (bloqueo del conducto biliar común o conducto cístico)
- Episodios frecuentes de cólico biliar

- Cálculos biliares calcificados radio-opacos
- Alteración de la contractibilidad de la vesícula biliar.
- Desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado
- Hipersensible (alérgico) a los ácidos biliares (como el ácido ursodeoxicólico) o a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.
- Embarazo

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Para la disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar: Los cálculos no deben mostrarse como sombras en las imágenes de rayos X y no deben exceder los 15 mm de diámetro.

La función de la vesícula biliar no debe verse afectada de manera significativa a pesar de los cálculos biliares. Para el tratamiento sintomático de cirrosis biliar primaria (PBC): en pacientes sin cirrosis hepática descompensada.

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

- Unificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones,
- Inserto: Versión 02 basado en Patient leaflet Falk, Noviembre 2013; IPP: versión 1, basado en SMPC Falk Nov. 2013

#### Nuevas Contraindicaciones: No debe ser usado en pacientes con:

- **Inflamación aguda de la vesícula biliar o las vías biliares**
- **Obstrucción de las vías biliares (bloqueo del conducto biliar común o conducto cístico)**
- **Episodios frecuentes de cólico biliar**
- **Cálculos biliares calcificados radio-opacos**
- **Alteración de la contractibilidad de la vesícula biliar.**
- **Desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado**
- **Hipersensible (alérgico) a los ácidos biliares (como el ácido ursodeoxicólico) o a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.**
- **Embarazo**

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

**Para la disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar: Los cálculos no deben mostrarse como sombras en las imágenes de rayos X y no deben exceder los 15 mm de diámetro.**

**La función de la vesícula biliar no debe verse afectada de manera significativa a pesar de los cálculos biliares. Para el tratamiento sintomático de cirrosis biliar primaria (PBC): en pacientes sin cirrosis hepática descompensada.**

### 3.4.3 TIVICAY 50 mg

Expediente : 20071938  
 Radicado : 2015057228  
 Fecha : 2015/05/08  
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene dolutegravir sódico 52,6 mg equivalente a dolutegravir 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en mayores de 18 años de edad.

Contraindicaciones: Tivicay® está contraindicado en combinación con dofetilide. Tivicay® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo tivicay®, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. suspenda tivicay® y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las amino transferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado.

El retraso para suspender el tratamiento con Tivicay® u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pone en riesgo la vida.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

Pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa, al iniciar el tratamiento antirretroviral (art), pueden presentar una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el art. los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*p. carinii*).

Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes como la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre. Sin embargo, en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento; algunas veces, con una presentación atípica.

al momento de iniciar el tratamiento con tivicay®, se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co-infectados con hepatitis b y/o c. se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en estos pacientes. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis b (relacionado con los lineamientos del tratamiento) cuando se inicia un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co-infectados por hepatitis b.

#### Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben tivicay® o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

#### Transmisión de la infección:

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo tivicay®, eviten el riesgo de la transmisión del HIV

a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

#### Interacción farmacológica:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de tivicay<sup>®</sup>, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de tivicay<sup>®</sup>. No se recomienda la coadministración de Tivicay<sup>®</sup> con etravirina (etv) a menos que el paciente también esté recibiendo atazanavir + ritonavir (atv+rtv), lopinavir + ritonavir (lpv+rtv) o darunavir + ritonavir (drv+rtv) concomitantes.

La dosis recomendada de Tivicay<sup>®</sup> es de 50 mg, dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina.

Tivicay<sup>®</sup> no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre Tivicay<sup>®</sup> 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Las concentraciones de metformina pueden aumentar con la administración de tivicay<sup>®</sup>. Los sujetos deben ser monitoreados durante el tratamiento y puede ser necesario ajustar la dosis de metformina

#### Fertilidad:

No existen datos acerca de los efectos de Tivicay<sup>®</sup> sobre la fertilidad en hombres y mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad en machos y hembras.

#### Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de tivicay<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de tivicay<sup>®</sup> sobre el embarazo en humanos.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se demostró que dolutegravir cruza la placenta. Tivicay<sup>®</sup> debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

#### Lactancia:

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible, las mujeres infectadas con HIV no lacten a sus hijos, para evitar la transmisión del HIV. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Se espera que dolutegravir se secrete en la leche humana en base a los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

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

- Nuevas contraindicaciones
- Inserto e IPP versión GDS06/IPI06 del 16 de Enero de 2015

Nuevas contraindicaciones:

*TIVICAY* está contraindicado en combinación con dofetilide o pilsicainida.  
*TIVICAY* está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y precauciones

- Reacciones de hipersensibilidad  
 Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo *TIVICAY*, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda *TIVICAY* y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con *TIVICAY* u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y

debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con *TIVICAY*. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis B.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben *TIVICAY* o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

- Transmisión de la infección

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo *TIVICAY*, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

- Interacción farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de *TIVICAY*, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de *TIVICAY*.

La dosis recomendada de *TIVICAY* es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan.

*TIVICAY* no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre *TIVICAY* 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar TIVICAY 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos (ver Interacciones).

TIVICAY incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico.

#### -Nuevas Interacciones

##### Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4.

En base a estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestimato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) ( $IC_{50} = 1.93 \mu M$ ), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 ( $IC_{50} = 6.34 \mu M$ ) y MATE2-K ( $IC_{50} = 24.8 \mu M$ ). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilide, pilsicainida o metformina) (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 (IC<sub>50</sub> = 2.12 μM) y el OAT3 (IC<sub>50</sub> = 1.97 μM). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética de los sustratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

#### Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de *TIVICAY*.

La co-administración de *TIVICAY* y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3 u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapine, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de *TIVICAY* a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de *TIVICAY*-(ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de *TIVICAY* cuando se co administra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas

| Clase del Fármaco Concomitante:<br>Nombre del Fármaco   | Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante                        | Comentario clínico   |
|---|---|--|
| <b>Agentes Antivirales Anti HIV-1</b>   |   |  |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirine (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados | Dolutegravir↓<br>AUC ↓ 71%<br>C <sub>max</sub> ↓ 52%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 88%<br>ETR ↔           | Etravirine sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. TIVICAY no debe utilizarse con etravirina sin la co administración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI. |
| Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina   | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 11%<br>C <sub>max</sub> ↑ 7%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 28%<br>LPV ↔<br>RTV ↔  | Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.  |
| Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina   | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 25%<br>C <sub>max</sub> ↓ 12%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 36%<br>DRV ↔<br>RTV ↔ | Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.  |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)  | Dolutegravir↓<br>AUC ↓ 57%<br>C <sub>max</sub> ↓ 39%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 75%<br>EFV ↔           | Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz. <i>Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a INI.</i>   |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa   | Dolutegravir↓   | La co administración con nevirapine tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática  |

|   |   |   |
|---|---|---|
| no nucleósido:<br>Nevirapine                                  |   | de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de nevirapine sobre la exposición a dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapine. <i>Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan nevirapine</i> en pacientes resistentes a INI. |
| Inhibidor de proteasas (PI):<br>Atazanavir (ATV)              | Dolutegravir↑<br>AUC ↑ 91%<br>C <sub>max</sub> ↑ 50%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 180%<br>ATV ↔          | Atazanavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)     | Dolutegravir↑<br>AUC ↑ 62%<br>C <sub>max</sub> ↑ 34%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 121%<br>ATV ↔<br>RTV ↔ | Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)     | Dolutegravir↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 47%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 76%<br>TPV ↔<br>RTV ↔  | Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Fosamprenavir/ritonavir (FPV+/RTV) | Dolutegravir↓<br>AUC ↓ 35%<br>C <sub>max</sub> ↓ 24%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 49%<br>FPV ↔<br>RTV ↔  | Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ ritonavir en pacientes resistentes a INI.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Nelfinavir                         | Dolutegravir↔   | Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.  |
| Inhibidor de proteasas:<br>Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)      | DTG ↔<br>AUC ↓ 4%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>C <sub>τ</sub> ↓ 6%<br>LPV ↔                         | Lopinavir/ritonavir no cambia la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.   |

|  | RTV ↔   |   |
|--|---|---|
| Inhibidor de proteasas:<br>Darunavir/ritonavir                 | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 22%<br>C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 38% | Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.   |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido:<br>Tenofovir | Dolutegravir ↔  | Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.  |
| Otros agentes  |   |   |
| Dofetilide<br>Pilsicainida                                     | Dofetilide ↑<br>Pilsicainida ↑  | La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilide o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. La co administración de dofetilide o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilide o pilsicainida.  |
| Carbamazepina  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 49%<br>C <sub>max</sub> ↓ 33%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 73% | La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los pacientes resistentes a INI.  |
| Fenitoína<br>Fenobarbital<br>Hierba de san juan                | Dolutegravir ↓  | La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de TIVICAY es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI. |
| Oxcarbazepina  | Dolutegravir ↓  | No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.  |
| Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg,       | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 74%<br>C <sub>max</sub> ↓ 72%                         | La co administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Al)  | C24 ↓ 74%  | administre <i>TIVICAY</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.  |
| Suplementos con calcio   | <i>Dolutegravir</i> ↓<br>AUC ↓ 39%<br>$C_{max}$ ↓ 37%<br>C24 ↓ 39%   | Se recomienda que <i>TIVICAY</i> se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.   |
| Suplementos con hierro   | <i>Dolutegravir</i> ↓<br>AUC ↓ 54%<br>$C_{max}$ ↓ 57%<br>C24 ↓ 56%   | Se recomienda que <i>TIVICAY</i> se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con hierro.   |
| Metformina   | Metformina ↑<br>Cuando se coadministra con 50 mg QD de <i>dolutegravir</i> :<br>Metformina AUC ↑ 79%<br>$C_{max}$ ↑ 66%<br>Cuando se coadministra con 50 mg BID de <i>dolutegravir</i> :<br>Metformina AUC ↑ 145 %<br>$C_{max}$ ↑ 111% | La co administración de <i>TIVICAY</i> aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de <i>dolutegravir</i> con metformina, para mantener el control glucémico.                 |
| Rifampicina  | <i>Dolutegravir</i> ↓<br>AUC ↓ 54%<br>$C_{max}$ ↓ 43%<br>$C_{\tau}$ ↓ 72%  | Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de <i>dolutegravir</i> . La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina. <i>Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a INI.</i> |
| Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN)) | Efecto de <i>dolutegravir</i> :<br>EE ↔<br>AUC ↑ 3%<br>$C_{max}$ ↓ 1%<br>$C_{\tau}$ ↑ 2%<br>Efecto de <i>dolutegravir</i> :  | <i>Dolutegravir</i> no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co administran con <i>TIVICAY</i> .  |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
|             | NGMN ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 7%                                     |   |
| Metadona    | Efecto de<br>dolutegravir: de<br>Metadona ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↔ 0%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 1% | Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con <i>TIVICAY</i> .                    |
| Daclatasvir | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 33%<br>C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 45%<br>Daclatasvir ↔          | Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis. |

Nuevas Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ), incluyendo reportes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas

|  |                   |  |
|--|-------------------|--|
| Trastornos del sistema inmune                                  | Poco comunes      | Hipersensibilidad ( <i>ver Advertencias y precauciones</i> )   |
|  | Poco comunes      | Síndrome de reconstitución inmune ( <i>ver Advertencias y precauciones</i> )   |
| Trastornos psiquiátricos                                       | Comunes           | Insomnio   |
|  | Comunes           | Sueños anormales   |
|  | <i>Común</i>      | <i>Depresión</i>   |
|  | <i>Poco común</i> | <i>Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos)</i> |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Muy comunes       | Cefalea  |
|  | Comunes           | Mareo  |
|  |                   |  |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Muy comunes       | Náusea   |
|  | Muy comunes       | Diarrea  |
|  | Comunes           | Vómito   |
|  | Comunes           | Flatulencia  |
|  | Comunes           | Dolor abdominal superior   |
|  | Comunes           | Dolor abdominal  |
|  | Comunes           | Malestar abdominal   |
| Trastornos hepatobiliares                                      | Poco comunes      | Hepatitis  |
| Trastornos de piel y tejido subcutáneo                         | Comunes           | Erupción   |
|  | Comunes           | Prurito  |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Comunes           | Fatiga   |

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

#### Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con *TIVICAY*, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96  $\mu\text{mol/L}$  (rango: -53  $\mu\text{mol/L}$  a 54.8  $\mu\text{mol/L}$ ) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente

relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (ver *Farmacodinámica – Efectos sobre la función renal*).

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1) (ver *Farmacocinética – Metabolismo*).

Con el tratamiento con dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

#### Co infección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en pacientes co infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con *TIVICAY*, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti hepatitis B fue suspendido.

#### Nuevas propiedades farmacológicas

##### Farmacodinámica:

##### Mecanismo de acción:

*TIVICAY* inhibe la unión de la integrasa del HIV uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de integración y transferencia de la hebra del ácido desoxiribonucleico retroviral (DNA), el cual es esencial para el ciclo de replicación del HIV. Los estudios bioquímicos de transferencia de cadenas usando sustrato purificado de integrasa HIV 1 y DNA pre-procesado resultó en valores IC50 de 2.7 nM y 12.6 nM. In vitro, dolutegravir se disocia lentamente del sitio activo del complejo integrasa -DNA salvaje (t ½ 71 horas).

##### Efectos farmacodinámicos:

En un estudio aleatorizado de rango de dosis, los sujetos infectados con HIV 1 tratados con monoterapia con *TIVICAY*, mostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con disminuciones medias desde la basal el día 11 del RNA de HIV-1 de 1.5, 2.0, y 2.5 log10 para dolutegravir 2 mg, 10 mg, y 50 mg una vez al día,

respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

#### Actividad antiviral en cultivo celular:

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) infectadas con la cepa HIV-1 BaL o con la cepa HIV-1 NL432, mostraron IC50 de DTG de 0.51 nM y 0.53 nM, respectivamente. Las células MT-4 infectadas con la cepa HIV-1 IIIB e incubadas con dolutegravir durante 4 ó 5 días, mostraron IC50 de 0.71 y 2.1 nM.

En un ensayo de susceptibilidad a integrasas virales que utilizó la región codificante de la integrasa de 13 aislados clínicos diferentes de la clade B, dolutegravir demostró una potencia antiviral similar a la observada con las cepas del laboratorio, con una media de IC50 de 0.52 nM. Cuando se evaluó en ensayos de PBMC contra un panel que consistió de 24 aislados clínicos de HIV-1 [grupo M (clade A, B, C, D, E, F y G) y grupo O] y 3 aislados clínicos de HIV-2, la media geométrica de la IC50 fue de 0.20 nM, y los valores de IC50 variaron de 0.02 a 2.14 nM para el HIV-1, mientras que la media geométrica de la IC50 fue de 0.18 nM, y los valores de IC50 variaron de 0.09 a 0.61 nM para los aislados de HIV-2.

#### Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales:

Ningún fármaco con actividad inherente anti-HIV fue antagónico con dolutegravir (las evaluaciones in vitro se realizaron en un formato cuadrulado en combinación con estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, los antivirales sin actividad inherente anti-HIV (ribavirina) no tuvieron un efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

#### Efecto de las proteínas séricas y de las proteínas séricas de humano:

Los estudios in vitro sugirieron un cambio de 75 veces en la IC50 de dolutegravir en presencia de suero humano al 100% (mediante el método de extrapolación), y la IC90 ajustada para las proteínas (PA-IC90) en PBMC se calculó en 64 ng/mL. La concentración mínima de dolutegravir para una dosis única de 50 mg en sujetos vírgenes a inhibidores de integrasas, fue de 1.20 µg/mL y por lo tanto, 19 veces más alta en comparación con la PA-IC90 calculada.

#### Resistencia in vitro:

Aislado de HIV-1 salvaje: No se observaron virus altamente resistentes a dolutegravir durante el pasaje del día 112 de la cepa IIIB, con un cambio máximo de 4.1 veces (FC)

observado para las poblaciones de virus resistentes sometidos a pasajes con sustituciones en las posiciones de IN S153Y y S153F.

Pasaje de la cepa salvaje de HIV-1 NL432 en presencia de dolutegravir seleccionado para sustituciones E92Q (población de virus con pasaje FC=3.1) y G193E (población de virus con pasaje FC=3.2) el Día 56. Pasaje adicional de virus de subtipos salvajes B, C, y A/G en presencia de DTG seleccionado para R263K, G118R, y S153T.

Actividad anti HIV contra cepas resistentes: Cepas resistentes a inhibidores de transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas: Dolutegravir demostró una potencia equivalente contra 2 clonas mutantes de HIV-1 resistentes a RTI no nucleósidos (NN), 3 cepas resistentes a RTI nucleósidos (N), y 2 cepas resistentes a PI (1 triple y 1 séxtuple) en comparación con la cepa salvaje.

Cepas de HIV-1 resistentes a inhibidores de integrasas: Se produjeron sesenta virus HIV-1 mutantes resistentes a inhibidores e integrasas (28 con sustituciones únicas y 32 con 2 o más sustituciones) a partir del virus salvaje NL-432 utilizando mutagénesis dirigida. Dolutegravir mostró actividad anti HIV (susceptibilidad) con FC <5 contra 27 de los 28 virus mutantes resistentes a integrasas con sustituciones únicas, incluyendo T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R Q148H/K/R, y N155H, mientras que para raltegravir y elvitegravir se probaron 17/28 y 11/21 virus mutantes con FC <5, respectivamente. Además, de los 32 virus mutantes resistentes a inhibidores de integrasas con 2 o más sustituciones, 23 de 32 mostraron FC <5 con dolutegravir en comparación con FC <5 en 4 de los 32 para raltegravir y FC <5 en 2 de los 25 evaluados para elvitegravir.

Cepas de HIV-2 resistentes a inhibidores de integrasas: Se construyeron virus HIV-2 con mutagénesis dirigida en base a los sujetos infectados con HIV-2 y tratados con raltegravir, quienes habían mostrado falla virológica. En general, los FC de HIV-2 observados fueron similares a los de HIV-1 con mutaciones de la vía similares. El FC de dolutegravir fue <5 contra 4 virus HIV-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/ S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D); para E92Q/N155H, el FC de dolutegravir fue de 8.5, y para G140S/Q148R, el FC de dolutegravir fue de 17. Dolutegravir, raltegravir y elvitegravir tuvieron la misma actividad contra la mutante dirigida de HIV-2, con S163D como salvaje, y para los virus HIV-2 mutantes restantes, los rangos del FC de raltegravir fueron de 6.4 a 420 y los rangos del FC de elvitegravir fueron de 22 a 640.

Aislados clínicos de sujetos con falla virológica con el tratamiento con Raltegravir:

Se examinaron treinta muestras de aislados clínicos con resistencia genotípica y fenotípica a raltegravir (mediana de FC >81) en cuanto a susceptibilidad a dolutegravir

(mediana de FC 1.5) utilizando el ensayo de Monogram Biosciences PhenoSense. La mediana de FC con dolutegravir para los aislados que contenían cambios en G140S + Q148H fue de 3.75; para G140S + Q148R fue de 13.3; para T97A + Y143R fue de 1.05 y para N155H fue de 1.37.

Se analizaron 705 aislados resistentes a raltegravir de pacientes que habían recibido tratamiento con raltegravir en cuanto a su susceptibilidad a dolutegravir utilizando el ensayo de Monogram Biosciences PhenoSense. Dolutegravir tiene un FC menor que o igual a 10 contra 93.9% de los 705 aislados clínicos, cabe destacar que 16 (9%) de los 184 aislados con Q148 + 1 sustitución de resistencia INSTI y 25 (27%) de los 92 aislados clínicos con Q148 +  $\geq 2$  sustituciones de resistencia INSTI tuvieron un cambio de más de 10 veces.

#### Resistencia in vivo: pacientes vírgenes a inhibidores de integrasas

No se aislaron mutaciones resistentes a INI ni resistencias emergentes con el tratamiento con un NRTI de base con *TIVICAY* 50 mg una vez al día en estudios en pacientes vírgenes a tratamiento (estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO). En el estudio SAILING realizado en pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas) (n= 354 en el grupo de dolutegravir), a la semana 48 se observaron sustituciones a integrasas emergente con el tratamiento en 4 de los 17 sujetos recibiendo dolutegravir con falla virológica. De esos cuatro, 2 sujetos tuvieron una sustitución única de integrasa en R263K, con un FC máximo de 1.93, 1 sujeto tuvo una sustitución polimorfica de integrasa V151V/I, con FC máximo de 0.92, y 1 sujeto tuvo mutaciones pre-existentes de integrasa y se asume que había tenido contacto con integrasa o se infectó por transmisión con virus resistente a la integrasa (ver Estudios clínicos).

#### Resistencia in vivo: pacientes resistentes a inhibidores de integrasas

El estudio VIKING-3 examinó *TIVICAY* (más un tratamiento optimizado de base) en sujetos con resistencia pre existente a INI. Treinta y seis sujetos (36/183) presentaron falla virológica definida por el protocolo hasta la Semana 24. De estos, 32 tenían datos pareados de resistencia basal y PDVF para el análisis, y 17/32 (53%) tenían mutaciones emergentes con el tratamiento. Las mutaciones emergentes con el tratamiento o las mezclas de mutaciones observadas fueron L74L/M (n=1), E92Q (n= 2), T97A (n= 9), E138K/A (n= 8), G140S (n= 2), Y143H (n= 1), S147G (n= 1), Q148H/K/R (n= 4), y N155H (n= 1) y E157E/Q (n=1). Catorce de los 17 sujetos con virus que presentaban mutaciones emergentes con el tratamiento, portaban virus de la vía Q148 en la basal o previamente. Cinco sujetos más experimentaron PDVF entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 tuvieron mutaciones emergentes con el tratamiento.

Las mutaciones emergentes con el tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L741 (n=1), N155H (n=2).

El estudio VIKING-4 examinó TIVICAY (más una terapia de base optimizada) en sujetos con una resistencia genotípica primaria a los INI en la Selección en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes observadas durante el tratamiento fueron consistentes con las observadas en el estudio VIKING-3.

#### Efectos sobre el electrocardiograma:

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de entrecruzamiento, 42 sujetos sanos recibieron administraciones orales de dosis únicas de placebo, DTG suspensión de 250 mg (exposiciones de aproximadamente 3 veces la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio), y moxifloxacino (400 mg, control activo) en secuencia aleatoria. Dolutegravir no aumentó el intervalo QTc 24 horas post dosis. Después del ajuste basal y para placebo, la media máxima del cambio en el QTc en base al método con corrección de Fridericia (QTcF) fue de 1.99 mseg (CI superior unilateral del 95%: 4.53 mseg).

#### Efectos sobre la función renal:

Se evaluó el efecto de TIVICAY sobre la depuración de creatinina sérica (CrCl), la tasa de filtración glomerular (GFR) utilizando iohexol como sustrato de prueba y el flujo plasmático renal eficaz (ERPF) utilizando para aminohipurato (PAH) como sustrato de prueba, en un estudio abierto, aleatorizado, de 3 grupos paralelos, controlado con placebo, en 37 sujetos sanos, a quienes se administró TIVICAY 50 mg una vez al día (n= 12), 50 mg dos veces al día (n= 13) o placebo una vez al día (n= 12) durante 14 días. Se observó una disminución modesta de la CrCl con dolutegravir en la primera semana de tratamiento, consistente con la observada en los estudios clínicos. Dolutegravir con ambas dosis, no presentó un efecto significativo sobre la GFR o el ERPF. Estos datos apoyan los de los estudios in vitro, los cuales sugieren que los pequeños aumentos de creatinina observados en los estudios clínicos, se deben a una inhibición no patológica del transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) en los túbulos renales proximales, los cuales median la secreción tubular de creatinina.

#### Farmacocinética:

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos y sujetos infectados con HIV. La variabilidad PK de dolutegravir es de baja a moderada. En los estudios de Fase 1 en sujetos sanos, la CVb% entre sujetos para el AUC y la Cmax, varió de ~20 a 40% y la C<sub>τ</sub> de 30 a 65% entre estudios. La variabilidad PK entre sujetos de DTG fue

más alta en sujetos infectados con HIV en comparación con sujetos sanos. La variabilidad dentro de los sujetos (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

#### Absorción:

Dolutegravir se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una mediana de  $T_{max}$  a las 2 a 3 horas post dosis para la fórmula en tabletas. La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la fórmula. Después de la administración oral de las fórmulas en tableta, en general, *TIVICAY* mostró una farmacocinética no lineal, con aumentos menos que proporcionales a la dosis en la exposición plasmática de 2 a 100 mg; sin embargo, el aumento en la exposición a dolutegravir parece ser proporcional a la dosis para 25 mg a 50 mg.

*TIVICAY* puede administrarse con o sin alimentos. Los alimentos aumentaron la extensión y disminuyeron la tasa de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende del contenido del alimento: las comidas con contenido bajo, moderado y alto en grasa aumentaron el  $AUC_{(0-\infty)}$  de dolutegravir en 33%, 41%, y 66%, aumentaron la  $C_{max}$  en 46%, 52%, y 67%, aumentaron el  $T_{max}$  a 3, 4, y 5 horas en comparación con 2 horas bajo condiciones de ayuno, respectivamente. Estos aumentos no son clínicamente significativos.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

#### Distribución

Dolutegravir presenta una alta unión (aproximadamente 99.3%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a los datos in vitro. El volumen de distribución aparente (después de la administración oral de la fórmula en suspensión,  $V_d/F$ ) se calcula en 12.5 L. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración.

Los cocientes de la concentración de radioactividad en sangre total y en plasma en relación con el fármaco, promediaron entre 0.441 a 0.535, indicando una asociación mínima de la radioactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción libre de DTG en plasma es de aproximadamente 0.2 a 1.1% en sujetos sanos, aproximadamente 0.4 a 0.5% en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 0.8 a 1.0% en sujetos con insuficiencia renal severa, y de 0.5% en pacientes infectados con HIV-1.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (CSF). En 12 sujetos vírgenes a tratamiento recibiendo un régimen de dolutegravir mas abacavir/lamivudine (3TC) por 16 semanas, las concentraciones en CSF de dolutegravir promediaron 15.4 ng/mL a la semana 2 y 12.6 ng/mL a la semana 16, fluctuando de 3.7 a 23.2 ng/mL (comparable a la concentración plasmática no unida). La relación CSF: plasma de las concentración de

DTG fluctuó de 0.11 a 2.04%. Las concentraciones de dolutegravir en CSF excedieron la IC50, apoyando la mediana de disminución desde la basal en el CSF del RNA de HIV-1 de 2.2 log después de 2 semanas de tratamiento y 3.4 log después de 16 semanas.

Dolutegravir está presente en el tracto genital de machos y hembras. El AUC en líquido cervicovaginal, tejido cervical, y tejido vaginal, fue de 6 a 10% al correspondiente en plasma en estado de equilibrio. El AUC fue de 7% en semen y de 17% en tejido rectal, en comparación con los valores correspondientes en plasma en estado de equilibrio.

#### Metabolismo:

Dolutegravir se metaboliza principalmente mediante el UGT1A1, con un componente menor del CYP3A (9.7% de la dosis total administrada en un estudio de balance de masas en humanos). Dolutegravir es el principal compuesto circulante en plasma; la eliminación renal del fármaco sin cambios es baja (< 1% de la dosis). Cincuenta y tres por ciento de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces.

Se desconoce si toda la dosis o una parte de ella se deben al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucuronado, el cual puede ser degradado posteriormente a la forma del compuesto original en la luz del intestino. Treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de DTG (18.9% de la dosis total), por el metabolito de N dealquilación (3.6% de la dosis total), y por un metabolito formado por la oxidación en el carbón bencílico (3.0% de la dosis total).

#### Eliminación:

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~14 horas y una eliminación aparente (CL/F) de 0.56 L/hr.

#### Poblaciones Especiales de Pacientes:

##### Ancianos:

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando los datos de adultos infectados con HIV-1, mostró que no se observó un efecto relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos de dolutegravir en sujetos > 65 años de edad son limitados.

#### Insuficiencia renal:

La eliminación renal del fármaco sin cambios es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se realizó un estudio de la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ).

No se observaron diferencias clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) y sujetos sanos con características similares. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

#### Insuficiencia hepática:

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. En un estudio que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (categoría Child Pugh B) con 8 controles adultos sanos con características similares, la exposición a una dosis única de 50 mg de dolutegravir, fue similar entre ambos grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dolutegravir.

#### Polimorfismos en las enzimas metabolizantes de fármacos:

No existe evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas metabolizantes de fármacos, alteren la farmacocinética de dolutegravir en un grado clínicamente significativo.

En un meta análisis utilizando muestras de farmacogenómica recolectadas en los estudios clínicos de sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 ( $n = 7$ ) que confieren un mal metabolismo de dolutegravir, mostraron una eliminación 32% menor de dolutegravir, y 46% mostraron AUC más altas en comparación con sujetos con genotipos asociados con un metabolismo UGT1A1 normal ( $n = 41$ ).

Los polimorfismos CYP3A4, CYP3A5, y NR1I2 no se asociaron con diferencias en la farmacocinética de dolutegravir.

#### Género:

La exposición a dolutegravir en sujetos sanos parece ser ligeramente más alta (~20%) en mujeres que en hombres, en base a los datos obtenidos en un estudio realizado en sujetos sanos (hombres  $n = 17$ , mujeres  $n = 24$ ). Los análisis PK poblaciones utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios de Fase 2b y Fase 3 en adultos, no mostraron un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir.

#### Raza:

Los análisis PK poblacionales utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios de Fase 2b y Fase 3 en adultos, no mostraron un efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir después de la administración oral de una dosis única en sujetos Japoneses, parece ser similar a los parámetros observados en sujetos Occidentales (EE.UU.).

#### Co infección con Hepatitis B o C:

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la co infección por virus de la hepatitis C no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Existen datos limitados en sujetos con co infección por hepatitis B.

#### Estudios clínicos:

##### Sujetos vírgenes a antirretrovirales:

La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por HIV, vírgenes a tratamiento, se basa en los datos de dos estudios aleatorizados, internacionales, doble ciego, controlados con activo, datos de 96 semanas en SPRING-2 (ING113086) y SINGLE (ING114467).

Esto es apoyado por datos de 96 semanas del estudio abierto controlado con activo FLAMINGO (ING114915) y datos adicionales provenientes de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas.

En SPRING, 822 adultos infectados con HIV-1, vírgenes a tratamiento antirretroviral (ART), fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de *TIVICAY* 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos administrados con un tratamiento dual con dosis fijas de NRTI (ABC/3TC o TDF/FTC). En la basal, la mediana de la edad de los pacientes fue de 36 años, 14% eran mujeres, 15% no blancos, y 12% tenían co infección por hepatitis B y/o C y 2% eran CDC Clase C; estas características eran similares entre grupos de tratamiento.

En SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de *TIVICAY* 50 mg una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (*TIVICAY* + ABC/3TC) o una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En la basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, 16% eran mujeres, 32% no blancos, 7% tenían co infección por hepatitis C y 4% eran CDC Clase C, estas características eran similares entre grupos de tratamiento.



Los objetivos primarios y otros resultados de la Semana 48 (incluyendo desenlaces por covariables basales clave) de SPRING-2 y SINGLE se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SPRING-2 y SINGLE a las 48 Semanas (algoritmo Snapshot)

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

|   | SPRING-2  |  | SINGLE   |  |
|---|---|--|--|--|
|   | TIVICAY<br>50 mg Una<br>vez al día<br>+ 2 NRTI<br>N=411 | RAL 400 mg<br>Dos veces<br>al día + 2<br>NRTI<br>N=411 | TIVICAY<br>50 mg +<br>ABC/3TC Una<br>vez al día<br>N=414 | EFV/TDF/F<br>TC Una<br>vez al día<br>N=419 |
| RNA de HIV-1 < 50 copias/mL*  | 88%   | 85%  | 88%  | 81%  |
| Diferencia entre tratamientos*                                      | 2.5% (CI del 95%: -2.2%, 7.1%)                          |  | 7.4% (CI del 95%: 2.5%, 12.3%)                           |  |
| No respuesta virológica†  | 5%  | 8%   | 5%   | 6%   |
| Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48                 | 7%  | 7%   | 7%   | 13%  |
| Razones   |   |  |  |  |
| Estudio/fármaco del estudio suspendido por evento adverso o muerte‡ | 2%  | 1%   | 2%   | 10%  |
| Estudio/fármaco del estudio suspendido por otras razones§           | 5%  | 6%   | 5%   | 3%   |
| Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio               | 0   | 0  | 0  | <1%  |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 copias/mL por covariables basales</b>           |   |  |  |  |
| <b>carga viral en plasma basal (copias/mL)</b>                      | n / N (%)   | n / N (%)  | n / N (%)  | n / N (%)                                  |
| ≤100,000  | 267 / 297 (90%)   | 264 / 295 (89%)  | 253 / 280 (90%)  | 238 / 288 (83%)                            |
| >100,000  | 94 / 114 (82%)  | 87 / 116 (75%)   | 111 / 134 (83%)  | 100 / 131 (76%)                            |
| <b>CD4+ basal (cels/ mm<sup>3</sup>)</b>                            |   |  |  |  |
| <200  | 43 / 55 (78%)   | 34 / 50 (68%)  | 45 / 57 (79%)  | 48 / 62 (77%)                              |
| 200 a <350  | 128 / 144 (89%)   | 118 / 139 (85%)  | 143 / 163 (88%)  | 126 / 159 (79%)                            |
| ≥350  | 190 / 212 (90%)   | 199 / 222 (90%)  | 176 / 194 (91%)  | 164 / 198 (83%)                            |
| <b>NRTI de base</b>   |   |  |  |  |
| ABC/3TC   | 145 / 169 (86%)   | 142 / 164 (87%)  | N/A  | N/A  |
| TDF/FTC   | 216 / 242 (89%)   | 209 / 247 (85%)  | N/A  | N/A  |
| <b>Género</b>   |   |  |  |  |
| Hombres   | 308 / 348 (89%)   | 305 / 355 (86%)  | 307 / 347 (88%)  | 291 / 356 (82%)                            |

|  |                    |                    |                    |                    |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Mujeres  | 53 / 63<br>(84%)   | 46 / 56 (82%)      | 57 / 67 (85%)      | 47 / 63<br>(75%)   |
| <b>Raza</b>  |                    |                    |                    |                    |
| Blancos  | 306 / 346<br>(88%) | 301 / 352<br>(86%) | 255 / 284<br>(90%) | 238 / 285<br>(84%) |
| Ascendencia afroamericana/africana/otra  | 55 / 65<br>(85%)   | 50 / 59 (85%)      | 109 / 130<br>(84%) | 99 / 133<br>(74%)  |
| <b>Edad (años)</b>   |                    |                    |                    |                    |
| <50  | 324 / 370<br>(88%) | 312 / 365<br>(85%) | 319 / 361<br>(88%) | 302 / 375<br>(81%) |
| ≥50  | 37 / 41<br>(90%)   | 39 / 46 (85%)      | 45 / 53 (85%)      | 36 / 44<br>(82%)   |
| <p>* Ajustado para los factores basales de estratificación.<br/>           † Incluye sujetos que cambiaron su BR a una nueva clase de BR no permitido por el protocolo o por falta de eficacia antes de la Semana 48 (solo en SPRING-2), sujetos que suspendieron antes de la Semana 48 por falta de eficacia y pérdida de eficacia y sujetos con ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.<br/>           ‡ Incluye a los sujetos que suspendieron por un evento adverso o por muerte en cualquier punto de tiempo desde el Día 1 hasta la ventana de la Semana 48 si esto ocasionaba que no existieran datos virológicos con el tratamiento durante la ventana de la Semana 48.<br/>           § Incluye razones como retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza, desviación del protocolo.<br/>           Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de la combinación de dosis fija de Kivexa/Epzicom (FDC), EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla FDC.<br/>           N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento</p> |                    |                    |                    |                    |

En el estudio SPRING-2 durante 96 semanas, la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo dolutegravir (81%) fue no inferior al grupo raltegravir (76%). La mediana de cambio en el conteo de células T CD4+ desde la basal fue de +230 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió TIVICAY y en el grupo de raltegravir a las 48 semanas y 276 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo recibiendo dolutegravir comparado con 264 cels/mm<sup>3</sup> del grupo raltegravir a la 96 semanas.

A la semana 48 del estudio SINGLE, la supresión virológica (RNA de HIV-1 < 50 copias/mL) en el grupo de TIVICAY + ABC/3TC fue de 88%, la cual fue superior a la del grupo EFV/TDF/FTC (81%) en base al análisis primario (p= 0.003). A la semana 96 se mantenía la supresión virológica, el brazo TIVICAY + ABC/3TC (80%) fue superior al brazo EFV/TDF/FTC (72%), la diferencia de los tratamientos fue 8.0 (2.3, 13.8), p=0.006. El cambio medio ajustado en el conteo de células T CD4+ desde la basal, fue de 267 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió TIVICAY + ABC/3TC y 208 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas.

La diferencia ajustada del CI del 95% fue de 58.9 (33.4, 84.4),  $p < 0.001$  (modelo de mediciones repetidas ajustado para los factores de estratificación basales: RNA de HIV-1 basal y conteo basal de células T CD4+, entre otros factores). Este análisis fue pre especificado y ajustado para multiplicidad. La mediana de tiempo hasta la supresión viral fue de 28 días en el grupo que recibió TIVICAY + ABC/3TC y de 84 días en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas ( $p < 0.0001$ ). Este análisis fue pre especificado y ajustado para multiplicidad. A las 144 semanas en la fase abierta, se mantuvo la supresión virológica, el grupo de TIVICAY + ABC/3TC (71%) fue superior al grupo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia entre tratamientos fue 8.3 (2.0, 14.6).

Tanto en SPRING-2 como en SINGLE, las diferencias entre tratamientos para la supresión virológica (RNA de HIV-1  $< 50$  copias/mL) fueron comparables entre las características basales (género, raza y edad).

Durante las 96 semanas en SINGLE y SPRING-2, no se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento de base en los grupos que contenían dolutegravir. En SPRING-2, cuatro sujetos del grupo de raltegravir fallaron con mutaciones importantes de NRTI, y un sujeto desarrolló resistencia a raltegravir; en SINGLE, seis sujetos del grupo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones asociadas con resistencia a NNRTI y uno desarrolló una mutación importante de NRTI.

En FLAMINGO (ING114915), un estudio abierto controlado con activo, 484 adultos infectados con HIV-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral fueron aleatorizados y recibieron una dosis ya sea de TIVICAY 50 mg una vez al día o de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una vez al día, ambos administrados con NRTI dual de dosis fija (ABC/3TC o TDF/FTC).

En la basal, la edad media de los pacientes fue de 34 años, 15% mujeres, 28% de raza no blanca, 10% tuvieron hepatitis B y/o co-infección C, y 3% fueron considerados Clase C de la CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica (HIV-1 RNA  $< 50$  copias/mL) en el grupo TIVICAY (90%) fue superior a la del grupo DRV/r (83%) a la 48 semanas.

La diferencia ajustada proporcional e IC 95% fue 7.1% (0.9, 13.2),  $p = 0.025$ . A las 96 semanas la supresión virológica en el grupo de TIVICAY (80%) fue superior al grupo de DRV/r (68%). Durante el tratamiento, no se observó aparición de mutantes de resistencia primaria al tratamiento con INI, PI o NRTI en los sujetos de los grupos de tratamiento TIVICAY o DRV+RTV.

Se demostró respuesta virológica sostenida en el estudio SPRING-1 (ING112276), en el cual 88% de los pacientes que recibieron TIVICAY 50 mg (n= 51) una vez al día) tenían un RNA de HIV-1 <50 copias/mL, en comparación con 72% de los pacientes del grupo de efavirenz (n= 50) a las 96 semanas. No se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento de base con TIVICAY 50 mg una vez al día durante las 96 semanas.

Sujetos con tratamiento antirretroviral previo (y vírgenes a inhibidores de integrasas): En el estudio SAILING internacional, multicéntrico, doble ciego (ING111762), 719 adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, fueron aleatorizados y recibieron TIVICAY 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con el régimen de base seleccionado por el investigador (BR), el cual consistió de hasta 2 agentes (incluyendo al menos un agente completamente activo). En la basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años, 32% eran mujeres, 50% no eran blancos, 16% tenían co infección por hepatitis B y/o C, y 46% eran CDC Clase C. Todos los sujetos tenían resistencia al menos a dos clases de ART, y 49% de los sujetos tenían resistencia al menos a 3 clases de ART en la basal. Los resultados de la Semana 48 (incluyendo los resultados por covariables basales clave) para SAILING se muestran en la tabla 4.

**Tabla 2 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SAILING a las 48 Semanas (algoritmo Snapshot)**

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <b>TIVICAY 50 mg Una vez al día + BR<br/>N=354§</b> | <b>RAL 400 mg Dos veces al día + BR<br/>N=361§</b> |
| <b>RNA de HIV-1 &lt;50 copias/mL</b>                                | 71%   | 64%  |
| <b>Diferencia ajustada entre tratamientos‡</b>                      | 7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)                          |  |
| <b>No respuesta virológica</b>                                      | 20%   | 28%  |
| <b>Sin datos virológicos en la Semana 48</b>                        | 9%  | 9%   |
| Razones   |   |  |
| Estudio/fármaco del estudio suspendido por evento adverso o muerte‡ | 3%  | 4%   |
| Estudio /fármaco del estudio suspendido por otras razones§          | 5%  | 4%   |
| Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio               | 2%  | 1%   |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 copias/mL por covariables basales</b>           |   |  |
| <b>carga viral en plasma basal (copias/mL)</b>                      | n / N (%)   | n / N (%)  |
| ≤50,000 copias/mL   | 186 / 249 (75%)                                     | 180 / 254 (71%)                                    |
| >50,000 copias/mL   | 65 / 105 (62%)                                      | 50 / 107 (47%)                                     |
| <b>CD4+ basal (cels/ mm<sup>3</sup>)</b>                            |   |  |
| <50   | 33 / 62 (53%)                                       | 30 / 59 (51%)                                      |
| 50 a <200   | 77 / 111 (69%)                                      | 76 / 125 (61%)                                     |
| 200 a <350  | 64 / 82 (78%)                                       | 53 / 79 (67%)                                      |
| ≥350  | 77 / 99 (78%)                                       | 71 / 98 (73%)                                      |
| <b>régimen de base</b>  |   |  |

|   |    |                 |   |   |
|---|----|-----------------|---|---|
| Puntuación fenotípica* <2   | de | susceptibilidad | 70 / 104 (67%)                              | 61 / 94 (65%)                               |
| Puntuación fenotípica* =2   | de | susceptibilidad | 181 / 250 (72%)                             | 169 / 267 (63%)                             |
| Puntuación genotípica* <2   | de | susceptibilidad | 155 / 216 (72%)                             | 129 / 192 (67%)                             |
| Puntuación genotípica* =2   | de | susceptibilidad | 96 / 138 (70%)                              | 101 / 169 (60%)                             |
| DRV/r en BR<br>No uso de DRV/ r<br>Uso de DRV/r con mutaciones PI<br>-primarias<br>Uso de DRV/ r sin mutaciones PI<br>primarias |    |                 | 143/214 (67%)<br>58/68 (85%)<br>50/72 (69%) | 126/209 (60%)<br>50/75 (67%)<br>54/77 (70%) |
| <b>Género</b>   |    |                 |   |   |
| Hombres   |    |                 | 172 / 247 (70%)                             | 156 / 238 (66%)                             |
| Mujeres   |    |                 | 79 / 107 (74%)                              | 74 / 123 (60%)                              |
| <b>Raza</b>   |    |                 |   |   |
| Blancos<br>Ascendencia  |    |                 | 133 / 178 (75%)                             | 125 / 175 (71%)                             |
| afroamericana/africana/otra   |    |                 | 118 / 175 (67%)                             | 105 / 185 (57%)                             |
| <b>Edad (años)</b>  |    |                 |   |   |
| <50   |    |                 | 196 / 269 (73%)                             | 172 / 277 (62%)                             |

|   |                 |                 |
|---|-----------------|-----------------|
| ≥50   | 55 / 85 (65%)   | 58 / 84 (69%)   |
| <b>subtipo de IV</b>  |                 |                 |
| Clade B   | 173 / 241 (72%) | 159 / 246 (65%) |
| Clade C   | 34 / 55 (62%)   | 29 / 48 (60%)   |
| Otro†   | 43 / 57 (75%)   | 42 / 67 (63%)   |
| <p>‡ Ajustado para los factores basales de estratificación</p> <p>§ 4 sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un sitio de estudio</p> <p>*La Puntuación de susceptibilidad fenotípica (PSS) y la Puntuación de susceptibilidad genotípica (GSS) se definieron como el número total de ART en el BR a los que el aislado viral de un sujeto mostró susceptibilidad en la basal en las pruebas de resistencia fenotípica o genotípica. El régimen de base se restringió a ≤ 2 ART con al menos un agente completamente activo, sin embargo, n=11 PSS 0, n=2 PSS 3.</p> <p>†Otros clades incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás &lt;10.</p> <p>Notas: BR = régimen de base, RAL = raltegravir; N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento</p> |                 |                 |

En el estudio SAILING, la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo de TIVICAY (71%), fue estadísticamente superior a la del grupo de raltegravir (64%), a la Semana 48 (p= 0.030). Las diferencias entre tratamientos en cuanto a la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) fueron comparables entre las características basales de género, raza, y subtipo de HIV. Los cambios medios en el conteo de células T CD4+ desde la basal, fueron de 113 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 24 y 162 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 48 en el grupo que recibió TIVICAY y de 106 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 24 y 153 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 48 en el grupo de raltegravir. Estadísticamente menos sujetos fallaron con el tratamiento con resistencia emergente con el tratamiento en el gen IN en el grupo de TIVICAY (4/354, 1%) en comparación con raltegravir (17/361, 5%) (p= 0.003).

### Sujetos resistentes a inhibidores de integrasas:

En el estudio piloto VIKING de Fase IIb, internacional, multicéntrico, abierto, de cohortes secuenciales de un solo grupo (ING112961), dos cohortes secuenciales de sujetos con resistencia a varias clases incluyendo resistencia a inhibidores de la integrasa de HIV,

fueron reclutadas para examinar la actividad antiviral de TIVICAY 50 mg una vez al día (n= 27) vs. 50 mg dos veces al día (n= 24) después de 10 días de monoterapia funcional. Las respuestas fueron mayores con la dosificación dos veces al día (1.8 log<sub>10</sub> de cambio desde la basal en el RNA de HIV) en comparación con una vez al día (1.5 log<sub>10</sub> de cambio desde la basal, diferencia ajustada de 0.3log<sub>10</sub>, p=0.017). Se mantuvieron tasas de respuesta más altas con la dosificación dos veces al día con dosis continuas de TIVICAY y optimización del régimen de base durante las 48 semanas de tratamiento (33% vs. 71% <50 c/mL, ITT-E, análisis TLOVR). Se observó un perfil de seguridad comparable entre dosis. Posteriormente, VIKING-3 examinó el efecto de TIVICAY 50 mg dos veces al día durante 7 días de monoterapia funcional, seguido del tratamiento de base optimizado y tratamiento continuo con TIVICAY dos veces al día.

En el estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, VIKING-3 (ING112574), se reclutaron adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, con falla virológica y evidencia concurrente o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, quienes recibieron TIVICAY 50 mg dos veces al día con el régimen concurrente de base que había fallado durante 7 días, pero con ART de base optimizado desde el Día 8. Se reclutaron 183 sujetos, 133 con resistencia a INI en el Escrutinio, y 50 con sólo evidencia histórica de resistencia (y no en el Escrutinio). En la basal, la mediana de edad de los pacientes era de 48 años, 23% eran mujeres, 29% no eran blancos, y 20% tenían co infección por hepatitis B y/o C. La mediana basal de CD4+ fue de 140 cels/mm<sup>3</sup>, la mediana de la duración del ART previo fue de 14 años, y 56% eran CDC Clase C. Los sujetos mostraron varias resistencias a distintas clases de ART en la basal: 79% tenían ≥2 mutaciones para NRTI, 75% ≥1 para NNRTI, y 71% ≥2 para PI; 62% tenían virus que no eran R5. La población de Resultado Virológico (VO) excluyó a pacientes que detuvieron la terapia por razones que no correspondían a la eficacia y a aquellos con desviaciones mayores al protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, toma de medicamentos concomitantes prohibidos). La población de VO es un subconjunto de población ITT-E.

El cambio medio desde la basal en el RNA de HIV el día 8 (criterio de valoración primario) fue de 1.4log<sub>10</sub> (CI del 95% -1.3, -1.5log<sub>10</sub>, p<0.001). La respuesta se asoció con una mutación basal a INI, como se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5 Respuesta virológica (RNA de HIV-1 en plasma) el Día 8 por grupo derivado de la mutación basal de resistencia a IN, Población (VO)]**

| Grupo derivado de mutación IN                 | Número de sujetos (población VO) | Cambio medio desde la basal (SD) el Día 8 | disminución %>1log10 el Día 8* |
|---|----------------------------------|---|--------------------------------|
| Sin mutaciones Q148H/K/R <sup>#</sup>         | 124                              | -1.60 (0.52)                              | 92%                            |
| Q148 + 1 mutación secundaria <sup>^</sup>     | 35                               | -1.18 (0.52)                              | 71%                            |
| Q148 + ≥2 mutaciones secundarias <sup>^</sup> | 20                               | -0.92 (0.81)                              | 45%                            |

# Incluye mutaciones de resistencia a INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, o solo evidencia histórica de resistencia a INI  
\* Incluye sujetos con RNA de HIV <50 copias/mL el Día 8  
<sup>^</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

Después de la fase de monoterapia, los sujetos tuvieron la oportunidad de optimizar su régimen de base, siempre que fuera posible.

De los 183 sujetos que terminaron las 24 semanas del estudio o que suspendieron antes del corte de datos, 126 (69%) tenían <50 copias/mL de RNA en la Semana 24 (ITT-E, algoritmo Snapshot). Los sujetos que portaban virus con mutación Q148 con mutaciones secundarias adicionales asociadas con Q148, presentaron una respuesta más baja en la Semana 24. La puntuación de susceptibilidad general de base (OSS) no se asoció con respuesta en la Semana 24.

**Tabla 6 Respuesta virológica en la semana 24 por grupo de mutación derivada de resistencia basal a IN y OSS de OBR (RNA de HIV-1 <50 c/mL, algoritmo Snapshot), Semana 24, Población VO**

| Grupo derivado de mutación IN                | OSS= 0     | OSS= 1      | OSS= 2      | OSS> 2      | Total        |
|--|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Sin mutaciones Q148H/K/R <sup>1</sup>        | 4/4 (100%) | 35/40 (88%) | 40/48 (83%) | 17/22 (77%) | 96/114 (84%) |
| Q148 + 1 mutación secundaria <sup>2</sup>    | 2/2 (100%) | 8/12(67%)   | 10/17 (59%) | -           | 20/31 (65%)  |
| Q148 +≥2 mutaciones secundarias <sup>2</sup> | 1/2 (50%)  | 2/11 (18%)  | 1/3 (33%)   | -           | 4/16 (25%)   |

<sup>1</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, o solo evidencia histórica de resistencia a INI.  
<sup>2</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
OSS: Puntuación de susceptibilidad general [resistencia genotípica y fenotípica combinada (Evaluación Neta de Monogram Biosciences)]

El índice de respuesta en la semana 48 fue sostenido, con 116/183 (63%) de los sujetos presentando HIV-1 RNA <50 copias/mL ITT-E, (algoritmo snapshot). La

respuesta también fue sostenida hasta la semana 48 en sujetos que portan el virus con Q148 y mutaciones secundarias relacionadas con Q148 adicionales. La proporción de sujetos con HIV RNA <50 copias/mL en la Semana 48 fue de 88/113 (78%) para mutaciones No Q148, 19/31 (61%) para Q148+1 y 4/16(25%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias (población VO, algoritmo snapshot). La calificación de susceptibilidad general (OSS) de fondo no se relacionó con la respuesta de la Semana 48.

La supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) fue comparable entre características basales (género, raza y edad). La mediana de cambio en el conteo de células T CD4+ desde la basal para VIKING-3 con base en datos observados fue de 61 cels/mm<sup>3</sup> a la Semana 24 y 110 células/mm<sup>3</sup> a la Semana 48.

En el estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo VIKING-4 (ING116529), 30 adultos infectados con HIV-1, previamente tratados con ART sin actual respuesta virológica en un régimen conteniendo un inhibidor de integrasa y resistencia genotípica primaria a INIs al escrutinio, fueron randomizados para recibir ya sea dolutegravir 50 mg dos veces al día o placebo con el actual régimen fallido durante 7 días con todos los sujetos recibiendo en forma abierta dolutegravir mas el régimen de base optimizado a partir del día 8. En la situación basal, la edad mediana de los pacientes fue 49 años, 20% fueron mujeres, 58% no fueron blancos y 23% tuvieron una coinfección con hepatitis B y/o C. El valor de CD4+ basal mediano fue 160 células/mm<sup>3</sup>, la duración mediana de un ART previo fue 13 años y 63% fueron CDC Clase C. Los sujetos mostraron una resistencia a múltiples clases de ART en la situación basal: 80% tuvieron ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, y 67% ≥2 mutaciones mayores de PI; 83% no tuvieron virus R5. Dieciséis de 30 sujetos (53%) albergaron el virus Q148 en la situación basal. La comparación del objetivo primario de tratamiento al día 8, demostró que dolutegravir 50 mg dos veces al día fue superior al placebo, con una diferencia promedio ajustada del tratamiento en el cambio de los niveles basales en RNA de HIV-1 plasmático al día 8 de -1.2 log<sub>10</sub> copias/mL (95% CI -1.5, -0.8 log<sub>10</sub> copias/mL, p<0.001). Las respuestas del día 8 en este estudio controlado con placebo fueron consistentes con las encontradas en VIKING-3, lo que incluye las categorías de resistencia de integrasa basal. En la semana 48, 12/30 (40%) sujetos tuvieron un RNA de HIV-1 <50 copias/mL (ITT-E, algoritmo Snapshot).

En un análisis combinado de VIKING-3 y VIKING-4 (n=186, población con VO), la proporción de sujetos con un RNA de HIV <50 copias/mL en la Semana 48 fue 126/186 (68%). La proporción de sujetos con un RNA de HIV <50 copias/mL fue 96/126 (76%) para las mutaciones que no son Q148, 22/41 (54%) para Q148+1 y 5/19 (26%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias.

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

- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Nuevas Reacciones Adversas
- Nuevas Interacciones
- Inserto e IPP versión GDS06/IPI06 del 16 de Enero de 2015

**Nuevas contraindicaciones:**

**TIVICAY** está contraindicado en combinación con dofetilide o pilsicainida.  
**TIVICAY** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

**Nuevas Advertencias y precauciones**

- **Reacciones de hipersensibilidad**  
 Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo **TIVICAY**, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda **TIVICAY** y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con **TIVICAY** u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida.

**Síndrome de reconstitución inmune**

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por

micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con *TIVICAY*. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis B.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben *TIVICAY* o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

- Transmisión de la infección

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo *TIVICAY*, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

- Interacción farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de *TIVICAY*, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de *TIVICAY*.

La dosis recomendada de *TIVICAY* es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz,

nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan.

**TIVICAY** no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre **TIVICAY** 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar **TIVICAY** 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos (ver Interacciones).

**TIVICAY** incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico.

#### -Nuevas Interacciones

##### Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4.

En base a estos datos, no se espera que **TIVICAY** afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestimato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) ( $IC_{50} = 1.93 \mu M$ ), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas

en inglés) 1 (IC<sub>50</sub> = 6.34  $\mu$ M) y MATE2-K (IC<sub>50</sub> = 24.8  $\mu$ M). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilide, pilsicainida o metformina) (ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 (IC<sub>50</sub> = 2.12  $\mu$ M) y el OAT3 (IC<sub>50</sub> = 1.97  $\mu$ M). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmaco-cinética de los sustratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

#### Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de *TIVICAY*.

La co-administración de *TIVICAY* y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3 u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapine, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de *TIVICAY* a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las

concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de *TIVICAY*-(ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutin, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de *TIVICAY* cuando se co administra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.. Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

#### Tabla 1 Interacciones farmacológicas

| Clase del Fármaco Concomitante:<br>Nombre del Fármaco   | Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante                        | Comentario clínico   |
|---|---|--|
| <b>Agentes Antivirales Anti HIV-1</b>   |   |  |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirine (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 71%<br>C <sub>max</sub> ↓ 52%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 88%<br>ETR ↔          | Etravirine sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. TIVICAY no debe utilizarse con etravirina sin la co administración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.   |
| Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina   | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 11%<br>C <sub>max</sub> ↑ 7%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 28%<br>LPV ↔<br>RTV ↔  | Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.  |
| Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina   | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 25%<br>C <sub>max</sub> ↓ 12%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 36%<br>DRV ↔<br>RTV ↔ | Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.  |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 57%<br>C <sub>max</sub> ↓ 39%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 75%<br>EFV ↔          | Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz. <i>Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a INI.</i>   |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapine   | Dolutegravir ↓  | La co administración con nevirapine tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de nevirapine sobre la exposición a dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapine. <i>Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan</i> |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Inhibidor de proteasas (PI):<br>Atazanavir (ATV)              | Dolutegravir↑<br>AUC ↑ 91%<br>C <sub>max</sub> ↑ 50%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 180%<br>ATV ↔          | <i>nevirapine</i> en pacientes resistentes a INI.<br>Atazanavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)     | Dolutegravir↑<br>AUC ↑ 62%<br>C <sub>max</sub> ↑ 34%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 121%<br>ATV ↔<br>RTV ↔ | Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.  |
| Inhibidor de proteasas:<br>Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)     | Dolutegravir↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 47%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 76%<br>TPV ↔<br>RTV ↔  | Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con tipranavir/ritonavir. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Fosamprenavir/ritonavir (FPV+/RTV) | Dolutegravir↓<br>AUC ↓ 35%<br>C <sub>max</sub> ↓ 24%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 49%<br>FPV ↔<br>RTV ↔  | Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI. |
| Inhibidor de proteasas:<br>Nelfinavir                         | Dolutegravir↔   | Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.   |
| Inhibidor de proteasas:<br>Lopinavir/ritonavir (LPV+/RTV)     | DTG ↔<br>AUC ↓ 4%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>C <sub>τ</sub> ↓ 6%<br>LPV ↔<br>RTV ↔                | Lopinavir/ritonavir no cambia la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.  |
| Inhibidor de proteasas:<br>Darunavir/ritonavir                | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 22%<br>C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 38%                   | Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.  |
| Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido:             | Dolutegravir ↔  | Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Tenofovir  |  | ajustar la dosis.   |
| Otros agentes  |  |   |
| Dofetilide<br>Pilsicainida                                   | Dofetilide↑<br>Pilsicainida ↑  | La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilide o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. La co administración de dofetilide o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilide o pilsicainida.  |
| Carbamazepina  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 49%<br>C <sub>max</sub> ↓ 33%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 73%  | La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los pacientes resistentes a INI.  |
| Fenitoína<br>Fenobarbital<br>Hierba de san juan              | Dolutegravir ↓   | La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de TIVICAY es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI. |
| Oxcarbazepina  | Dolutegravir ↓   | No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.  |
| Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al) | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 74%<br>C <sub>max</sub> ↓ 72%<br>C <sub>24</sub> ↓ 74% | La co administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se administre TIVICAY 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Suplementos con calcio   | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 39%<br>C <sub>max</sub> ↓ 37%<br>C <sub>24</sub> ↓ 39%   | Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.  |
| Suplementos con hierro   | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54%<br>C <sub>max</sub> ↓ 57%<br>C <sub>24</sub> ↓ 56%   | Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con hierro.  |
| Metformina   | Metformina ↑<br>Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir:<br>Metformina AUC ↑ 79%<br>C <sub>max</sub> ↑ 66%<br>Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir:<br>Metformina AUC ↑ 145 %<br>C <sub>max</sub> ↑ 111% | La co administración de TIVICAY aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.                |
| Rifampicina  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54%<br>C <sub>max</sub> ↓ 43%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 72%  | Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina. <i>Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a INI.</i> |
| Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN)) | Efecto de dolutegravir:<br>EE ↔<br>AUC ↑ 3%<br>C <sub>max</sub> ↓ 1%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 2%<br>Efecto de dolutegravir:<br>NGMN ↔   | Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co administran con TIVICAY.  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
|             | AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 7%  |   |
| Metadona    | Efecto de<br>dolutegravir:<br>Metadona ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↔ 0%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 1% | Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con <i>TIVICAY</i> .                    |
| Daclatasvir | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 33%<br>C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 45%<br>Daclatasvir ↔       | Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis. |

### Nuevas Reacciones adversas:

### Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ), incluyendo reportes aislados.

**Tabla 3 Reacciones adversas**

|  |              |   |
|--|--------------|---|
| Trastornos del sistema inmune                                  | Poco comunes | Hipersensibilidad ( <i>ver Advertencias y precauciones</i> )  |
|  | Poco comunes | Síndrome de reconstitución inmune ( <i>ver Advertencias y precauciones</i> )  |
| Trastornos psiquiátricos                                       | Comunes      | Insomnio  |
|  | Comunes      | Sueños anormales  |
|  | Común        | Depresión   |
|  | Poco común   | Ideación suicida o intento de suicidio ( <i>particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos siquiátricos</i> ) |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Muy comunes  | Cefalea   |
|  | Comunes      | Mareo   |
|  |              |   |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Muy comunes  | Náusea  |
|  | Muy comunes  | Diarrea   |
|  | Comunes      | Vómito  |
|  | Comunes      | Flatulencia   |
|  | Comunes      | Dolor abdominal superior  |
|  | Comunes      | Dolor abdominal   |
|  | Comunes      | Malestar abdominal  |
| Trastornos hepatobiliares                                      | Poco comunes | Hepatitis   |
| Trastornos de piel y tejido subcutáneo                         | Comunes      | Erupción  |
|  | Comunes      | Prurito   |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Comunes      | Fatiga  |

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

### Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con *TIVICAY*, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96  $\mu\text{mol/L}$  (rango: -53  $\mu\text{mol/L}$  a 54.8  $\mu\text{mol/L}$ ) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no

se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (*ver Farmacodinámica – Efectos sobre la función renal*).

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1) (*ver Farmacocinética – Metabolismo*).

Con el tratamiento con dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

### Co infección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en pacientes co infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con *TIVICAY*, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti hepatitis B fue suspendido.

### Nuevas propiedades farmacológicas

#### Farmacodinámica:

##### Mecanismo de acción:

*TIVICAY* inhibe la unión de la integrasa del HIV uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de integración y transferencia de la hebra del ácido desoxiribonucleico retroviral (DNA), el cual es esencial para el ciclo de replicación del HIV. Los estudios bioquímicos de transferencia de cadenas usando substrato purificado de integrasa HIV 1 y DNA pre-procesado resultó en valores IC50 de 2.7 nM y 12.6 nM. In vitro, dolutegravir se disocia lentamente del sitio activo del complejo integrasa -DNA salvaje (t  $\frac{1}{2}$  71 horas).

##### Efectos farmacodinámicos:

En un estudio aleatorizado de rango de dosis, los sujetos infectados con HIV 1 tratados con monoterapia con *TIVICAY*, mostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con disminuciones medias desde la basal el día 11 del

RNA de HIV-1 de 1.5, 2.0, y 2.5 log<sub>10</sub> para dolutegravir 2 mg, 10 mg, y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

#### Actividad antiviral en cultivo celular:

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) infectadas con la cepa HIV-1 BaL o con la cepa HIV-1 NL432, mostraron IC<sub>50</sub> de DTG de 0.51 nM y 0.53 nM, respectivamente. Las células MT-4 infectadas con la cepa HIV-1 IIIB e incubadas con dolutegravir durante 4 ó 5 días, mostraron IC<sub>50</sub> de 0.71 y 2.1 nM.

En un ensayo de susceptibilidad a integrasas virales que utilizó la región codificante de la integrasa de 13 aislados clínicos diferentes de la clade B, dolutegravir demostró una potencia antiviral similar a la observada con las cepas del laboratorio, con una media de IC<sub>50</sub> de 0.52 nM. Cuando se evaluó en ensayos de PBMC contra un panel que consistió de 24 aislados clínicos de HIV-1 [grupo M (clade A, B, C, D, E, F y G) y grupo O] y 3 aislados clínicos de HIV-2, la media geométrica de la IC<sub>50</sub> fue de 0.20 nM, y los valores de IC<sub>50</sub> variaron de 0.02 a 2.14 nM para el HIV-1, mientras que la media geométrica de la IC<sub>50</sub> fue de 0.18 nM, y los valores de IC<sub>50</sub> variaron de 0.09 a 0.61 nM para los aislados de HIV-2.

#### Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales:

Ningún fármaco con actividad inherente anti-HIV fue antagónico con dolutegravir (las evaluaciones in vitro se realizaron en un formato cuadrado en combinación con estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, los antivirales sin actividad inherente anti-HIV (ribavirina) no tuvieron un efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

#### Efecto de las proteínas séricas y de las proteínas séricas de humano:

Los estudios in vitro sugirieron un cambio de 75 veces en la IC<sub>50</sub> de dolutegravir en presencia de suero humano al 100% (mediante el método de extrapolación), y la IC<sub>90</sub> ajustada para las proteínas (PA-IC<sub>90</sub>) en PBMC se calculó en 64 ng/mL. La concentración mínima de dolutegravir para una dosis única de 50 mg en sujetos vírgenes a inhibidores de integrasas, fue de 1.20 µg/mL y por lo tanto, 19 veces más alta en comparación con la PA-IC<sub>90</sub> calculada.

### Resistencia in vitro:

**Aislado de HIV-1 salvaje:** No se observaron virus altamente resistentes a dolutegravir durante el pasaje del día 112 de la cepa IIB, con un cambio máximo de 4.1 veces (FC) observado para las poblaciones de virus resistentes sometidos a pasajes con sustituciones en las posiciones de IN S153Y y S153F.

**Pasaje de la cepa salvaje de HIV-1 NL432** en presencia de dolutegravir seleccionado para sustituciones E92Q (población de virus con pasaje FC=3.1) y G193E (población de virus con pasaje FC=3.2) el Día 56. Pasaje adicional de virus de subtipos salvajes B, C, y A/G en presencia de DTG seleccionado para R263K, G118R, y S153T.

**Actividad anti HIV contra cepas resistentes:** Cepas resistentes a inhibidores de transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas: Dolutegravir demostró una potencia equivalente contra 2 clonas mutantes de HIV-1 resistentes a RTI no nucleósidos (NN), 3 cepas resistentes a RTI nucleósidos (N), y 2 cepas resistentes a PI (1 triple y 1 séxtuple) en comparación con la cepa salvaje.

**Cepas de HIV-1 resistentes a inhibidores de integrasas:** Se produjeron sesenta virus HIV-1 mutantes resistentes a inhibidores e integrasas (28 con sustituciones únicas y 32 con 2 o más sustituciones) a partir del virus salvaje NL-432 utilizando mutagénesis dirigida. Dolutegravir mostró actividad anti HIV (susceptibilidad) con FC <5 contra 27 de los 28 virus mutantes resistentes a integrasas con sustituciones únicas, incluyendo T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R Q148H/K/R, y N155H, mientras que para raltegravir y elvitegravir se probaron 17/28 y 11/21 virus mutantes con FC <5, respectivamente. Además, de los 32 virus mutantes resistentes a inhibidores de integrasas con 2 o más sustituciones, 23 de 32 mostraron FC <5 con dolutegravir en comparación con FC <5 en 4 de los 32 para raltegravir y FC <5 en 2 de los 25 evaluados para elvitegravir.

**Cepas de HIV-2 resistentes a inhibidores de integrasas:** Se construyeron virus HIV-2 con mutagénesis dirigida en base a los sujetos infectados con HIV-2 y tratados con raltegravir, quienes habían mostrado falla virológica. En general, los FC de HIV-2 observados fueron similares a los de HIV-1 con mutaciones de la vía similares. El FC de dolutegravir fue <5 contra 4 virus HIV-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/ S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D); para E92Q/N155H, el FC de dolutegravir fue de 8.5, y para G140S/Q148R, el FC de dolutegravir fue de 17. Dolutegravir, raltegravir y elvitegravir tuvieron la misma actividad contra la mutante dirigida de HIV-2, con S163D como salvaje, y para los virus HIV-2

mutantes restantes, los rangos del FC de raltegravir fueron de 6.4 a 420 y los rangos del FC de elvitegravir fueron de 22 a 640.

**Aislados clínicos de sujetos con falla virológica con el tratamiento con Raltegravir:**

Se examinaron treinta muestras de aislados clínicos con resistencia genotípica y fenotípica a raltegravir (mediana de FC >81) en cuanto a susceptibilidad a dolutegravir (mediana de FC 1.5) utilizando el ensayo de Monogram Biosciences PhenoSense. La mediana de FC con dolutegravir para los aislados que contenían cambios en G140S + Q148H fue de 3.75; para G140S + Q148R fue de 13.3; para T97A + Y143R fue de 1.05 y para N155H fue de 1.37.

Se analizaron 705 aislados resistentes a raltegravir de pacientes que habían recibido tratamiento con raltegravir en cuanto a su susceptibilidad a dolutegravir utilizando el ensayo de Monogram Biosciences PhenoSense. Dolutegravir tiene un FC menor que o igual a 10 contra 93.9% de los 705 aislados clínicos, cabe destacar que 16 (9%) de los 184 aislados con Q148 + 1 sustitución de resistencia INSTI y 25 (27%) de los 92 aislados clínicos con Q148 +  $\geq 2$  sustituciones de resistencia INSTI tuvieron un cambio de más de 10 veces.

**Resistencia in vivo: pacientes vírgenes a inhibidores de integrasas**

No se aislaron mutaciones resistentes a INI ni resistencias emergentes con el tratamiento con un NRTI de base con *TIVICAY* 50 mg una vez al día en estudios en pacientes vírgenes a tratamiento (estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO). En el estudio SAILING realizado en pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas) (n= 354 en el grupo de dolutegravir), a la semana 48 se observaron sustituciones a integrasas emergente con el tratamiento en 4 de los 17 sujetos recibiendo dolutegravir con falla virológica. De esos cuatro, 2 sujetos tuvieron una sustitución única de integrasa en R263K, con un FC máximo de 1.93, 1 sujeto tuvo una sustitución polimorfica de integrasa V151V/I, con FC máximo de 0.92, y 1 sujeto tuvo mutaciones pre-existentes de integrasa y se asume que había tenido contacto con integrasa o se infectó por transmisión con virus resistente a la integrasa (ver Estudios clínicos).

**Resistencia in vivo: pacientes resistentes a inhibidores de integrasas**

El estudio VIKING-3 examinó *TIVICAY* (más un tratamiento optimizado de base) en sujetos con resistencia pre existente a INI. Treinta y seis sujetos (36/183)

presentaron falla virológica definida por el protocolo hasta la Semana 24. De estos, 32 tenían datos pareados de resistencia basal y PDVF para el análisis, y 17/32 (53%) tenían mutaciones emergentes con el tratamiento. Las mutaciones emergentes con el tratamiento o las mezclas de mutaciones observadas fueron L74L/M (n=1), E92Q (n= 2), T97A (n= 9), E138K/A (n= 8), G140S (n= 2), Y143H (n= 1), S147G (n= 1), Q148H/K/R (n= 4), y N155H (n= 1) y E157E/Q (n=1). Catorce de los 17 sujetos con virus que presentaban mutaciones emergentes con el tratamiento, portaban virus de la vía Q148 en la basal o previamente. Cinco sujetos más experimentaron PDVF entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 tuvieron mutaciones emergentes con el tratamiento. Las mutaciones emergentes con el tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L741 (n=1), N155H (n=2). El estudio VIKING-4 examinó TIVICAY (más una terapia de base optimizada) en sujetos con una resistencia genotípica primaria a los INI en la Selección en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes observadas durante el tratamiento fueron consistentes con las observadas en el estudio VIKING-3.

#### Efectos sobre el electrocardiograma:

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de entrecruzamiento, 42 sujetos sanos recibieron administraciones orales de dosis únicas de placebo, DTG suspensión de 250 mg (exposiciones de aproximadamente 3 veces la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio), y moxifloxacino (400 mg, control activo) en secuencia aleatoria. Dolutegravir no aumentó el intervalo QTc 24 horas post dosis. Después del ajuste basal y para placebo, la media máxima del cambio en el QTc en base al método con corrección de Fridericia (QTcF) fue de 1.99 msec (CI superior unilateral del 95%: 4.53 msec).

#### Efectos sobre la función renal:

Se evaluó el efecto de TIVICAY sobre la depuración de creatinina sérica (CrCl), la tasa de filtración glomerular (GFR) utilizando iohexol como sustrato de prueba y el flujo plasmático renal eficaz (ERPF) utilizando para aminohipurato (PAH) como sustrato de prueba, en un estudio abierto, aleatorizado, de 3 grupos paralelos, controlado con placebo, en 37 sujetos sanos, a quienes se administró TIVICAY 50 mg una vez al día (n= 12), 50 mg dos veces al día (n= 13) o placebo una vez al día (n= 12) durante 14 días. Se observó una disminución modesta de la CrCl con dolutegravir en la primera semana de tratamiento, consistente con la observada en los estudios clínicos. Dolutegravir con ambas dosis, no presentó un efecto significativo sobre la GFR o el ERPF. Estos datos apoyan los de los estudios in vitro, los cuales sugieren que los pequeños aumentos de creatinina observados

en los estudios clínicos, se deben a una inhibición no patológica del transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) en los túbulos renales proximales, los cuales median la secreción tubular de creatinina.

#### Farmacocinética:

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos y sujetos infectados con HIV. La variabilidad PK de dolutegravir es de baja a moderada. En los estudios de Fase 1 en sujetos sanos, la CVb% entre sujetos para el AUC y la C<sub>max</sub>, varió de ~20 a 40% y la C<sub>τ</sub> de 30 a 65% entre estudios. La variabilidad PK entre sujetos de DTG fue más alta en sujetos infectados con HIV en comparación con sujetos sanos. La variabilidad dentro de los sujetos (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

#### Absorción:

Dolutegravir se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una mediana de T<sub>max</sub> a las 2 a 3 horas post dosis para la fórmula en tabletas. La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la fórmula. Después de la administración oral de las fórmulas en tableta, en general, **TIVICAY** mostró una farmacocinética no lineal, con aumentos menos que proporcionales a la dosis en la exposición plasmática de 2 a 100 mg; sin embargo, el aumento en la exposición a dolutegravir parece ser proporcional a la dosis para 25 mg a 50 mg.

**TIVICAY** puede administrarse con o sin alimentos. Los alimentos aumentaron la extensión y disminuyeron la tasa de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende del contenido del alimento: las comidas con contenido bajo, moderado y alto en grasa aumentaron el AUC<sub>(0-∞)</sub> de dolutegravir en 33%, 41%, y 66%, aumentaron la C<sub>max</sub> en 46%, 52%, y 67%, aumentaron el T<sub>max</sub> a 3, 4, y 5 horas en comparación con 2 horas bajo condiciones de ayuno, respectivamente. Estos aumentos no son clínicamente significativos. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

#### Distribución

Dolutegravir presenta una alta unión (aproximadamente 99.3%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a los datos in vitro. El volumen de distribución aparente (después de la administración oral de la fórmula en suspensión, Vd/F) se calcula en 12.5 L. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración.

Los cocientes de la concentración de radioactividad en sangre total y en plasma en relación con el fármaco, promediaron entre 0.441 a 0.535, indicando una asociación mínima de la radioactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción libre de DTG en plasma es de aproximadamente 0.2 a 1.1% en sujetos sanos, aproximadamente 0.4 a 0.5% en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 0.8 a 1.0% en sujetos con insuficiencia renal severa, y de 0.5% en pacientes infectados con HIV-1.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (CSF). En 12 sujetos vírgenes a tratamiento recibiendo un régimen de dolutegravir mas abacavir/lamivudine (3TC) por 16 semanas, las concentraciones en CSF de dolutegravir promediaron 15.4 ng/mL a la semana 2 y 12.6 ng/mL a la semana 16, fluctuando de 3.7 a 23.2 ng/mL (comparable a la concentración plasmática no unida). La relación CSF: plasma de las concentración de DTG fluctuó de 0.11 a 2.04%. Las concentraciones de dolutegravir en CSF excedieron la IC50, apoyando la mediana de disminución desde la basal en el CSF del RNA de HIV-1 de 2.2 log después de 2 semanas de tratamiento y 3.4 log después de 16 semanas.

Dolutegravir está presente en el tracto genital de machos y hembras. El AUC en líquido cervicovaginal, tejido cervical, y tejido vaginal, fue de 6 a 10% al correspondiente en plasma en estado de equilibrio. El AUC fue de 7% en semen y de 17% en tejido rectal, en comparación con los valores correspondientes en plasma en estado de equilibrio.

#### Metabolismo:

Dolutegravir se metaboliza principalmente mediante el UGT1A1, con un componente menor del CYP3A (9.7% de la dosis total administrada en un estudio de balance de masas en humanos). Dolutegravir es el principal compuesto circulante en plasma; la eliminación renal del fármaco sin cambios es baja (< 1% de la dosis). Cincuenta y tres por ciento de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces.

Se desconoce si toda la dosis o una parte de ella se deben al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucuronado, el cual puede ser degradado posteriormente a la forma del compuesto original en la luz del intestino. Treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de DTG (18.9% de la dosis total), por el metabolito de N dealquilación (3.6% de la dosis total), y por un metabolito formado por la oxidación en el carbón bencílico (3.0% de la dosis total).

#### Eliminación:

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~14 horas y una eliminación aparente (CL/F) de 0.56 L/hr.

#### **Poblaciones Especiales de Pacientes:**

##### **Ancianos:**

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando los datos de adultos infectados con HIV-1, mostró que no se observó un efecto relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos de dolutegravir en sujetos > 65 años de edad son limitados.

##### **Insuficiencia renal:**

La eliminación renal del fármaco sin cambios es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se realizó un estudio de la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal severa (CrCl < 30 mL/min).

No se observaron diferencias clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa (CrCl < 30mL/min) y sujetos sanos con características similares. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

##### **Insuficiencia hepática:**

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. En un estudio que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (categoría Child Pugh B) con 8 controles adultos sanos con características similares, la exposición a una dosis única de 50 mg de dolutegravir, fue similar entre ambos grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dolutegravir.

##### **Polimorfismos en las enzimas metabolizantes de fármacos:**

No existe evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas metabolizantes de fármacos, alteren la farmacocinética de dolutegravir en un grado clínicamente significativo.

En un meta análisis utilizando muestras de farmacogenómica recolectadas en los estudios clínicos de sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n= 7) que confieren un mal metabolismo de dolutegravir, mostraron una eliminación 32% menor de dolutegravir, y 46% mostraron AUC más altas en comparación con sujetos con genotipos asociados con un metabolismo UGT1A1 normal (n= 41).

Los polimorfismos CYP3A4, CYP3A5, y NR1I2 no se asociaron con diferencias en la farmacocinética de dolutegravir.

#### Género:

La exposición a dolutegravir en sujetos sanos parece ser ligeramente más alta (~20%) en mujeres que en hombres, en base a los datos obtenidos en un estudio realizado en sujetos sanos (hombres n= 17, mujeres n= 24). Los análisis PK poblacionales utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios de Fase 2b y Fase 3 en adultos, no mostraron un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir.

#### Raza:

Los análisis PK poblacionales utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios de Fase 2b y Fase 3 en adultos, no mostraron un efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir después de la administración oral de una dosis única en sujetos Japoneses, parece ser similar a los parámetros observados en sujetos Occidentales (EE.UU.).

#### Co infección con Hepatitis B o C:

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la co infección por virus de la hepatitis C no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Existen datos limitados en sujetos con co infección por hepatitis B.

#### Estudios clínicos:

#### Sujetos vírgenes a antirretrovirales:

La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por HIV, vírgenes a tratamiento, se basa en los datos de dos estudios aleatorizados, internacionales, doble ciego, controlados con activo, datos de 96 semanas en SPRING-2 (ING113086) y SINGLE (ING114467).

Esto es apoyado por datos de 96 semanas del estudio abierto controlado con activo FLAMINGO (ING114915) y datos adicionales provenientes de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas.

En SPRING, 822 adultos infectados con HIV-1, vírgenes a tratamiento antirretroviral (ART), fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de *TIVICAY* 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos administrados con un tratamiento dual con dosis fijas de NRTI (ABC/3TC o TDF/FTC). En la basal, la mediana de la edad de los pacientes fue de 36 años, 14% eran mujeres, 15% no blancos, y 12% tenían co infección por hepatitis B y/o C y 2% eran CDC Clase C; estas características eran similares entre grupos de tratamiento.

En SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de *TIVICAY* 50 mg una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (*TIVICAY* + ABC/3TC) o una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En la basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, 16% eran mujeres, 32% no blancos, 7% tenían co infección por hepatitis C y 4% eran CDC Clase C, estas características eran similares entre grupos de tratamiento.

Los objetivos primarios y otros resultados de la Semana 48 (incluyendo desenlaces por covariables basales clave) de SPRING-2 y SINGLE se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SPRING-2 y SINGLE a las 48 Semanas (algoritmo Snapshot)}**

|   | SPRING-2   |   | SINGLE  |  |
|---|--|---|---|--|
|   | TIVICAY<br>50 mg<br>Una vez<br>al día + 2<br>NRTI<br>N=411 | RAL<br>400 mg<br>Dos veces<br>al día + 2<br>NRTI<br>N=411 | TIVICAY<br>50 mg +<br>ABC/3TC<br>Una vez al<br>día<br>N=414 | EFV/TDF/<br>FTC Una<br>vez al día<br>N=419 |
| RNA de HIV-1 < 50 copias/mL*  | 88%  | 85%   | 88%   | 81%  |
| Diferencia entre tratamientos*                                      | 2.5% (CI del 95%: -2.2%, 7.1%)                             |   | 7.4% (CI del 95%: 2.5%, 12.3%)                              |  |
| No respuesta virológica†  | 5%   | 8%  | 5%  | 6%   |
| Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48                 | 7%   | 7%  | 7%  | 13%  |
| <b>Razones</b>  |  |   |   |  |
| Estudio/fármaco del estudio suspendido por evento adverso o muerte‡ | 2%   | 1%  | 2%  | 10%  |
| Estudio/fármaco del estudio suspendido por otras razones§           | 5%   | 6%  | 5%  | 3%   |
| Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio               | 0  | 0   | 0   | <1%  |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 copias/mL por covariables basales</b>           |  |   |   |  |
| carga viral en plasma basal (copias/mL)                             | n / N (%)  | n / N (%)   | n / N (%)   | n / N (%)                                  |
| ≤100,000  | 267 / 297 (90%)  | 264 / 295 (89%)   | 253 / 280 (90%)   | 238 / 288 (83%)                            |
| >100,000  | 94 / 114 (82%)   | 87 / 116 (75%)  | 111 / 134 (83%)   | 100 / 131 (76%)                            |
| <b>CD4+ basal (cels/ mm<sup>3</sup>)</b>                            |  |   |   |  |
| <200  | 43 / 55 (78%)  | 34 / 50 (68%)   | 45 / 57 (79%)   | 48 / 62 (77%)                              |
| 200 a <350  | 128 / 144 (89%)  | 118 / 139 (85%)   | 143 / 163 (88%)   | 126 / 159 (79%)                            |
| ≥350  | 190 / 212 (90%)  | 199 / 222 (90%)   | 176 / 194 (91%)   | 164 / 198 (83%)                            |
| <b>NRTI de base</b>   |  |   |   |  |
| ABC/3TC   | 145 / 169 (86%)  | 142 / 164 (87%)   | N/A   | N/A  |
| TDF/FTC   | 216 / 242  | 209 / 247   | N/A   | N/A  |

|   |                    |                    |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|   | (89%)              | (85%)              |                    |                    |
| <b>Género</b>   |                    |                    |                    |                    |
| <b>Hombres</b>  | 308 / 348<br>(89%) | 305 / 355<br>(86%) | 307 / 347<br>(88%) | 291 / 356<br>(82%) |
| <b>Mujeres</b>  | 53 / 63<br>(84%)   | 46 / 56<br>(82%)   | 57 / 67 (85%)      | 47 / 63<br>(75%)   |
| <b>Raza</b>   |                    |                    |                    |                    |
| <b>Blancos</b>  | 306 / 346<br>(88%) | 301 / 352<br>(86%) | 255 / 284<br>(90%) | 238 / 285<br>(84%) |
| <b>Ascendencia afroamericana/africana/otra</b>  | 55 / 65<br>(85%)   | 50 / 59<br>(85%)   | 109 / 130<br>(84%) | 99 / 133<br>(74%)  |
| <b>Edad (años)</b>  |                    |                    |                    |                    |
| <b>&lt;50</b>   | 324 / 370<br>(88%) | 312 / 365<br>(85%) | 319 / 361<br>(88%) | 302 / 375<br>(81%) |
| <b>≥50</b>  | 37 / 41<br>(90%)   | 39 / 46<br>(85%)   | 45 / 53 (85%)      | 36 / 44<br>(82%)   |
| <p>* Ajustado para los factores basales de estratificación.</p> <p>† Incluye sujetos que cambiaron su BR a una nueva clase de BR no permitido por el protocolo o por falta de eficacia antes de la Semana 48 (solo en SPRING-2), sujetos que suspendieron antes de la Semana 48 por falta de eficacia y pérdida de eficacia y sujetos con <math>\geq 50</math> copias en la ventana de las 48 semanas.</p> <p>‡ Incluye a los sujetos que suspendieron por un evento adverso o por muerte en cualquier punto de tiempo desde el Día 1 hasta la ventana de la Semana 48 si esto ocasionaba que no existieran datos virológicos con el tratamiento durante la ventana de la Semana 48.</p> <p>§ Incluye razones como retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza, desviación del protocolo.</p> <p>Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de la combinación de dosis fija de Kivexa/Epzicom (FDC), EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla FDC.</p> <p>N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento</p> |                    |                    |                    |                    |

En el estudio SPRING-2 durante 96 semanas, la supresión virológica (RNA de HIV-1  $< 50$  copias/mL) en el grupo dolutegravir (81%) fue no inferior al grupo raltegravir (76%). La mediana de cambio en el conteo de células T CD4+ desde la basal fue de  $+230$  cels/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió TIVICAY y en el grupo de raltegravir a las 48 semanas y  $276$  cels/mm<sup>3</sup> en el grupo recibiendo dolutegravir comparado con  $264$  cels /mm<sup>3</sup> del grupo raltegravir a la 96 semanas.

A la semana 48 del estudio SINGLE, la supresión virológica (RNA de HIV-1  $< 50$  copias/mL) en el grupo de TIVICAY + ABC/3TC fue de 88%, la cual fue superior a la del grupo EFV/TDF/FTC (81%) en base al análisis primario ( $p = 0.003$ ). A la

semana 96 se mantenía la supresión virológica, el brazo TIVICAY + ABC/3TC (80%) fue superior al brazo EFV/TDF/FTC (72%), la diferencia de los tratamientos fue 8.0 (2.3, 13.8),  $p=0.006$ . El cambio medio ajustado en el conteo de células T CD4+ desde la basal, fue de 267 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió TIVICAY + ABC/3TC y 208 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas.

La diferencia ajustada del CI del 95% fue de 58.9 (33.4, 84.4),  $p < 0.001$  (modelo de mediciones repetidas ajustado para los factores de estratificación basales: RNA de HIV-1 basal y conteo basal de células T CD4+, entre otros factores). Este análisis fue pre especificado y ajustado para multiplicidad. La mediana de tiempo hasta la supresión viral fue de 28 días en el grupo que recibió TIVICAY + ABC/3TC y de 84 días en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas ( $p < 0.0001$ ). Este análisis fue pre especificado y ajustado para multiplicidad. A las 144 semanas en la fase abierta, se mantuvo la supresión virológica, el grupo de TIVICAY + ABC/3TC (71%) fue superior al grupo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia entre tratamientos fue 8.3 (2.0, 14.6).

Tanto en SPRING-2 como en SINGLE, las diferencias entre tratamientos para la supresión virológica (RNA de HIV-1  $< 50$  copias/mL) fueron comparables entre las características basales (género, raza y edad).

Durante las 96 semanas en SINGLE y SPRING-2, no se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento de base en los grupos que contenían dolutegravir. En SPRING-2, cuatro sujetos del grupo de raltegravir fallaron con mutaciones importantes de NRTI, y un sujeto desarrolló resistencia a raltegravir; en SINGLE, seis sujetos del grupo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones asociadas con resistencia a NNRTI y uno desarrolló una mutación importante de NRTI.

En FLAMINGO (ING114915), un estudio abierto controlado con activo, 484 adultos infectados con HIV-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral fueron aleatorizados y recibieron una dosis ya sea de TIVICAY 50 mg una vez al día o de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una vez al día, ambos administrados con NRTI dual de dosis fija (ABC/3TC o TDF/FTC).

En la basal, la edad media de los pacientes fue de 34 años, 15% mujeres, 28% de raza no blanca, 10% tuvieron hepatitis B y/o co-infección C, y 3% fueron considerados Clase C de la CDC; estas características fueron similares entre los

grupos de tratamiento. La supresión virológica (HIV-1 RNA <50 copias/mL) en el grupo TIVICAY (90%) fue superior a la del grupo DRV/r (83%) a la 48 semanas.

La diferencia ajustada proporcional e IC 95% fue 7.1% (0.9, 13.2),  $p=0.025$ . A las 96 semanas la supresión virológica en el grupo de TIVICAY (80%) fue superior al grupo de DRV/r (68%). Durante el tratamiento, no se observó aparición de mutantes de resistencia primaria al tratamiento con INI, PI o NRTI en los sujetos de los grupos de tratamiento TIVICAY o DRV+RTV.

Se demostró respuesta virológica sostenida en el estudio SPRING-1 (ING112276), en el cual 88% de los pacientes que recibieron TIVICAY 50 mg ( $n= 51$ ) una vez al día) tenían un RNA de HIV-1 <50 copias/mL, en comparación con 72% de los pacientes del grupo de efavirenz ( $n= 50$ ) a las 96 semanas. No se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento de base con TIVICAY 50 mg una vez al día durante las 96 semanas.

Sujetos con tratamiento antirretroviral previo (y vírgenes a inhibidores de integrasas):

En el estudio SAILING internacional, multicéntrico, doble ciego (ING111762), 719 adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, fueron aleatorizados y recibieron TIVICAY 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con el régimen de base seleccionado por el investigador (BR), el cual consistió de hasta 2 agentes (incluyendo al menos un agente completamente activo). En la basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años, 32% eran mujeres, 50% no eran blancos, 16% tenían co infección por hepatitis B y/o C, y 46% eran CDC Clase C. Todos los sujetos tenían resistencia al menos a dos clases de ART, y 49% de los sujetos tenían resistencia al menos a 3 clases de ART en la basal.

Los resultados de la Semana 48 (incluyendo los resultados por covariables basales clave) para SAILING se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SAILING a las 48 Semanas-(algoritmo Snapshot)**

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <b>TIVICAY 50 mg Una vez al día + BR N=354§</b> | <b>RAL 400 mg Dos veces al día + BR N=361§</b> |
| <b>RNA de HIV-1 &lt;50 copias/mL</b>                                       | <b>71%</b>                                      | <b>64%</b>                                     |
| <b>Diferencia ajustada entre tratamientos‡</b>                             | <b>7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)</b>               |  |
| <b>No respuesta virológica</b>   | <b>20%</b>                                      | <b>28%</b>                                     |
| <b>Sin datos virológicos en la Semana 48</b>                               | <b>9%</b>                                       | <b>9%</b>                                      |
| <b>Razones</b>   |   |  |
| <b>Estudio/fármaco del estudio suspendido por evento adverso o muerte‡</b> | <b>3%</b>                                       | <b>4%</b>                                      |
| <b>Estudio /fármaco del estudio suspendido por otras razones§</b>          | <b>5%</b>                                       | <b>4%</b>                                      |
| <b>Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio</b>               | <b>2%</b>                                       | <b>1%</b>                                      |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 copias/mL por covariables basales</b>                  |   |  |
| <b>carga viral en plasma basal (copias/mL)</b>                             | <b>n / N (%)</b>                                | <b>n / N (%)</b>                               |
| <b>≤50,000 copias/mL</b>   | <b>186 / 249 (75%)</b>                          | <b>180 / 254 (71%)</b>                         |
| <b>&gt;50,000 copias/mL</b>  | <b>65 / 105 (62%)</b>                           | <b>50 / 107 (47%)</b>                          |
| <b>CD4+ basal (cels/ mm<sup>3</sup>)</b>                                   |   |  |
| <b>&lt;50</b>  | <b>33 / 62 (53%)</b>                            | <b>30 / 59 (51%)</b>                           |
| <b>50 a &lt;200</b>  | <b>77 / 111 (69%)</b>                           | <b>76 / 125 (61%)</b>                          |
| <b>200 a &lt;350</b>   | <b>64 / 82 (78%)</b>                            | <b>53 / 79 (67%)</b>                           |
| <b>≥350</b>  | <b>77 / 99 (78%)</b>                            | <b>71 / 98 (73%)</b>                           |

|  |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|
| <b>régimen de base</b>                                 |                        |                        |
| <b>Puntuación de susceptibilidad fenotípica* &lt;2</b> | <b>70 / 104 (67%)</b>  | <b>61 / 94 (65%)</b>   |
| <b>Puntuación de susceptibilidad fenotípica* =2</b>    | <b>181 / 250 (72%)</b> | <b>169 / 267 (63%)</b> |
| <b>Puntuación de susceptibilidad genotípica* &lt;2</b> | <b>155 / 216 (72%)</b> | <b>129 / 192 (67%)</b> |
| <b>Puntuación de susceptibilidad genotípica* =2</b>    | <b>96 / 138 (70%)</b>  | <b>101 / 169 (60%)</b> |
| <b>DRV/r en BR</b>                                     |                        |                        |
| <b>No uso de DRV/ r</b>                                | <b>143/214 (67%)</b>   | <b>126/209 (60%)</b>   |
| <b>Uso de DRV/r con mutaciones PI primarias</b>        | <b>58/68 (85%)</b>     | <b>54/77 (70%)</b>     |
| <b>Uso de DRV/ r sin mutaciones PI primarias</b>       | <b>50/72 (69%)</b>     |                        |
| <b>Género</b>  |                        |                        |
| <b>Hombres</b>   | <b>172 / 247 (70%)</b> | <b>156 / 238 (66%)</b> |
| <b>Mujeres</b>   | <b>79 / 107 (74%)</b>  | <b>74 / 123 (60%)</b>  |
| <b>Raza</b>  |                        |                        |
| <b>Blancos</b>   | <b>133 / 178 (75%)</b> | <b>125 / 175 (71%)</b> |
| <b>Ascendencia afroamericana/africana/otra</b>         | <b>118 / 175 (67%)</b> | <b>105 / 185 (57%)</b> |
| <b>Edad (años)</b>                                     |                        |                        |

|   |                    |                 |
|---|--------------------|-----------------|
| <50   | 196 / 269<br>(73%) | 172 / 277 (62%) |
| ≥50   | 55 / 85 (65%)      | 58 / 84 (69%)   |
| <b>subtipo de IV</b>  |                    |                 |
| Clade B   | 173 / 241<br>(72%) | 159 / 246 (65%) |
| Clade C   | 34 / 55 (62%)      | 29 / 48 (60%)   |
| Otro†   | 43 / 57 (75%)      | 42 / 67 (63%)   |
| <p>‡ Ajustado para los factores basales de estratificación<br/> § 4 sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un sitio de estudio<br/> *La Puntuación de susceptibilidad fenotípica (PSS) y la Puntuación de susceptibilidad genotípica (GSS) se definieron como el número total de ART en el BR a los que el aislado viral de un sujeto mostró susceptibilidad en la basal en las pruebas de resistencia fenotípica o genotípica. El régimen de base se restringió a ≤ 2 ART con al menos un agente completamente activo, sin embargo, n=11 PSS 0, n=2 PSS 3.<br/> †Otros clades incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás &lt;10.<br/> Notas: BR = régimen de base, RAL = raltegravir; N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento</p> |                    |                 |

En el estudio SAILING, la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo de TIVICAY (71%), fue estadísticamente superior a la del grupo de raltegravir (64%), a la Semana 48 (p= 0.030). Las diferencias entre tratamientos en cuanto a la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) fueron comparables entre las características basales de género, raza, y subtipo de HIV. Los cambios medios en el conteo de células T CD4+ desde la basal, fueron de 113 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 24 y 162 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 48 en el grupo que recibió TIVICAY y de 106 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 24 y 153 cels/mm<sup>3</sup> a la semana 48 en el grupo de raltegravir.

Estadísticamente menos sujetos fallaron con el tratamiento con resistencia emergente con el tratamiento en el gen IN en el grupo de TIVICAY (4/354, 1%) en comparación con raltegravir (17/361, 5%) (p= 0.003).

### Sujetos resistentes a inhibidores de integrasas:

En el estudio piloto VIKING de Fase IIb, internacional, multicéntrico, abierto, de cohortes secuenciales de un solo grupo (ING112961), dos cohortes secuenciales de sujetos con resistencia a varias clases incluyendo resistencia a inhibidores de la integrasa de HIV, fueron reclutadas para examinar la actividad antiviral de TIVICAY 50 mg una vez al día (n= 27) vs. 50 mg dos veces al día (n= 24) después de 10 días de monoterapia funcional. Las respuestas fueron mayores con la dosificación dos veces al día (1.8 log<sub>10</sub> de cambio desde la basal en el RNA de HIV) en comparación con una vez al día (1.5 log<sub>10</sub> de cambio desde la basal, diferencia ajustada de 0.3log<sub>10</sub>, p=0.017). Se mantuvieron tasas de respuesta más altas con la dosificación dos veces al día con dosis continuas de TIVICAY y optimización del régimen de base durante las 48 semanas de tratamiento (33% vs. 71% <50 c/mL, ITT-E, análisis TLOVR). Se observó un perfil de seguridad comparable entre dosis. Posteriormente, VIKING-3 examinó el efecto de TIVICAY 50 mg dos veces al día durante 7 días de monoterapia funcional, seguido del tratamiento de base optimizado y tratamiento continuo con TIVICAY dos veces al día.

En el estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, VIKING-3 (ING112574), se reclutaron adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, con falla virológica y evidencia concurrente o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, quienes recibieron TIVICAY 50 mg dos veces al día con el régimen concurrente de base que había fallado durante 7 días, pero con ART de base optimizado desde el Día 8. Se reclutaron 183 sujetos, 133 con resistencia a INI en el Escrutinio, y –50 con sólo evidencia histórica de resistencia (y no en el Escrutinio). En la basal, la mediana de edad de los pacientes era de 48 años, 23% eran mujeres, 29% no eran blancos, y 20% tenían co infección por hepatitis B y/o C. La mediana basal de CD4+ fue de 140 cels/mm<sup>3</sup>, la mediana de la duración del ART previo fue de 14 años, y 56% eran CDC Clase C. Los sujetos mostraron varias resistencias a distintas clases de ART en la basal: 79% tenían ≥2 mutaciones para NRTI, 75% ≥1 para NNRTI, y 71% ≥2 para PI; 62% tenían virus que no eran R5. La población de Resultado Viroológico (VO) excluyó a pacientes que detuvieron la terapia por razones que no correspondían a la eficacia y a aquellos con desviaciones mayores al protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, toma de medicamentos concomitantes prohibidos). La población de VO es un subconjunto de población ITT-E.

El cambio medio desde la basal en el RNA de HIV el día 8 (criterio de valoración primario) fue de  $1.4\log_{10}$  (CI del 95% -1.3,  $-1.5\log_{10}$ ,  $p<0.001$ ). La respuesta se asoció con una mutación basal a INI, como se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5 Respuesta virológica (RNA de HIV-1 en plasma) el Día 8 por grupo derivado de la mutación basal de resistencia a IN, Población (VO)]**

| Grupo derivado de mutación IN                       | Número de sujetos (población VO) | Cambio medio desde la basal (SD) el Día 8 | disminución % $>1\log_{10}$ el Día 8* |
|---|----------------------------------|---|---------------------------------------|
| Sin mutaciones Q148H/K/R <sup>#</sup>               | 124                              | -1.60 (0.52)                              | 92%                                   |
| Q148 + 1 mutación secundaria <sup>^</sup>           | 35                               | -1.18 (0.52)                              | 71%                                   |
| Q148 + $\geq 2$ mutaciones secundarias <sup>^</sup> | 20                               | -0.92 (0.81)                              | 45%                                   |

<sup>#</sup> Incluye mutaciones de resistencia a INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, o solo evidencia histórica de resistencia a INI  
<sup>\*</sup> Incluye sujetos con RNA de HIV <50 copias/mL el Día 8  
<sup>^</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

Después de la fase de monoterapia, los sujetos tuvieron la oportunidad de optimizar su régimen de base, siempre que fuera posible.

De los 183 sujetos que terminaron las 24 semanas del estudio o que suspendieron antes del corte de datos, 126 (69%) tenían <50 copias/mL de RNA en la Semana 24 (ITT-E, algoritmo Snapshot). Los sujetos que portaban virus con mutación Q148 con mutaciones secundarias adicionales asociadas con Q148, presentaron una respuesta más baja en la Semana 24. La puntuación de susceptibilidad general de base (OSS) no se asoció con respuesta en la Semana 24.

**Tabla 6 Respuesta virológica en la semana 24 por grupo de mutación derivada de resistencia basal a IN y OSS de OBR (RNA de HIV-1 <50 c/mL, algoritmo Snapshot), Semana 24, Población VO**

| Grupo derivado de mutación IN                | OSS= 0     | OSS= 1      | OSS= 2      | OSS> 2      | Total        |
|--|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Sin mutaciones Q148H/K/R <sup>1</sup>        | 4/4 (100%) | 35/40 (88%) | 40/48 (83%) | 17/22 (77%) | 96/114 (84%) |
| Q148 + 1 mutación secundaria <sup>2</sup>    | 2/2 (100%) | 8/12(67%)   | 10/17 (59%) | -           | 20/31 (65%)  |
| Q148 +≥2 mutaciones secundarias <sup>2</sup> | 1/2 (50%)  | 2/11 (18%)  | 1/3 (33%)   | -           | 4/16 (25%)   |

<sup>1</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, o solo evidencia histórica de resistencia a INI.  
<sup>2</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
 OSS: Puntuación de susceptibilidad general [resistencia genotípica y fenotípica combinada (Evaluación Neta de Monogram Biosciences)]

El índice de respuesta en la semana 48 fue sostenido, con 116/183 (63%) de los sujetos presentando HIV-1 RNA <50 copias/mL ITT-E, (algoritmo snapshot). La respuesta también fue sostenida hasta la semana 48 en sujetos que portan el virus con Q148 y mutaciones secundarias relacionadas con Q148 adicionales. La proporción de sujetos con HIV RNA <50 copias/mL en la Semana 48 fue de 88/113 (78%) para mutaciones No Q148, 19/31 (61%) para Q148+1 y 4/16(25%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias (población VO, algoritmo snapshot). La calificación de susceptibilidad general (OSS) de fondo no se relacionó con la respuesta de la Semana 48.

La supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) fue comparable entre características basales (género, raza y edad). La mediana de cambio en el conteo de células T CD4+ desde la basal para VIKING-3 con base en datos observados fue de 61 cels/mm<sup>3</sup> a la Semana 24 y 110 células/mm<sup>3</sup> a la Semana 48.

En el estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo VIKING-4 (ING116529), 30 adultos infectados con HIV-1, previamente tratados con ART sin actual respuesta virológica en un régimen conteniendo un inhibidor de integrasa y resistencia genotípica primaria a INIs al escrutinio, fueron randomizados para recibir ya sea dolutegravir 50 mg dos veces al día o placebo con el actual régimen fallido durante 7 días con todos los sujetos recibiendo en forma abierta dolutegravir mas el régimen de base optimizado a partir del día 8. En la situación basal, la edad mediana de los pacientes fue 49 años, 20% fueron mujeres, 58% no fueron blancos y 23% tuvieron una coinfección con hepatitis B y/o C. El valor de CD4+ basal mediano fue 160 células/mm<sup>3</sup>, la duración mediana de un ART previo fue 13 años y 63% fueron CDC Clase C. Los sujetos mostraron una resistencia a múltiples clases de ART en la situación basal: 80% tuvieron ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, y 67% ≥2 mutaciones mayores de PI; 83% no tuvieron virus R5. Dieciséis

de 30 sujetos (53%) albergaron el virus Q148 en la situación basal. La comparación del objetivo primario de tratamiento al día 8, demostró que dolutegravir 50 mg dos veces al día fue superior al placebo, con una diferencia promedio ajustada del tratamiento en el cambio de los niveles basales en RNA de HIV-1 plasmático al día 8 de  $-1.2 \log_{10}$  copias/mL (95% CI  $-1.5, -0.8 \log_{10}$  copias/mL,  $p < 0.001$ ). Las respuestas del día 8 en este estudio controlado con placebo fueron consistentes con las encontradas en VIKING-3, lo que incluye las categorías de resistencia de integrasa basal. En la semana 48, 12/30 (40%) sujetos tuvieron un RNA de HIV-1  $< 50$  copias/mL (ITT-E, algoritmo Snapshot).

En un análisis combinado de VIKING-3 y VIKING-4 ( $n=186$ , población con VO), la proporción de sujetos con un RNA de HIV  $< 50$  copias/mL en la Semana 48 fue 126/186 (68%). La proporción de sujetos con un RNA de HIV  $< 50$  copias/mL fue 96/126 (76%) para las mutaciones que no son Q148, 22/41 (54%) para Q148+1 y 5/19 (26%) para Q148+ $\geq 2$  mutaciones secundarias.

#### 3.4.4 DIANEAL PD2 CON DEXTROSA AL 1,5% DIANEAL PD2 CON DEXTROSA AL 2,5% DIANEAL PD2 CON DEXTROSA AL 4,25%

Expediente : 24281 – 23282 – 24283  
Radicado : 2015053763- 2015053764 - 2015053767  
Fecha : 2015/04/30  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL de Solución Inyectable:

1.5% contienen: Dextrosa hidratada 1.50 g, Cloruro de sodio USP 538.00 mg, Lactato de sodio 448.00 mg, Cloruro de calcio dihidratado 25.70 mg, Cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg

2.5% contienen Dextrosa hidratada USP 2.50 g, Cloruro de sodio 538.00 mg, Lactato de sodio 448.00 mg, Cloruro de calcio dihidratado USP 25.70 mg, Cloruro de magnesio hexahidratado 5.08 mg

4,25% contienen Dextrosa hidratada USP 4.25 g, Cloruro de sodio USP 538.00 mg, Lactato de sodio 448.00 mg, Cloruro de calcio dihidratado USP 25.70 mg, Cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Solución para diálisis peritoneal.

Contraindicaciones: contraindicada en casos de tabicamiento de la cavidad peritoneal, síndrome abdominal agudo, infección cutánea o de tejidos blandos de la cavidad peritoneal. No se utilice después de la cirugía abdominal reciente.

Acidosis láctica severa preexistente. Defectos mecánicos incorregibles que prevengan una diálisis peritoneal efectiva o incrementen el riesgo de infección.

Pérdida documentada de la función peritoneal o una adhesión extensiva que comprometa la función peritoneal. En obesidad mórbida y alteraciones del comportamiento que hagan imposible la colaboración del paciente en un procedimiento que requiere relativa restricción de movimientos en forma prolongada. Úsese bajo estricta vigilancia 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:

- Nuevas Advertencias.
- Información para el prescriptor versión CCSI 10120140328

Nuevas advertencias:

No apto para administración intravenosa.

La diálisis peritoneal debe hacerse con mucho cuidado, sobre todo en aquellos pacientes con una serie de condiciones abdominales que incluyan discontinuidad en la membrana peritoneal o del diafragma por: cirugía o traumatismo, adherencias extensas, distensión intestinal, enfermedad abdominal no diagnosticada, infección de la pared abdominal, hernias o quemaduras, fístula rectal o colostomía o ileostomía, frecuentes episodios de diverticulitis, enfermedad intestinal isquémica o inflamatoria, ascitis a tensión, obesidad y grandes riñones poli quísticos (Vaamonde y Perez, 1977). Otras condiciones incluyen reemplazo de válvulas aórticas y enfermedad pulmonar severa. Cuando se recomiende la diálisis peritoneal como la terapia a seguir en tales condiciones extremas, deben sopesarse los beneficios en el paciente contra las posibles complicaciones.

Debe mantenerse un registro del balance de líquidos, el peso del paciente debe vigilarse cuidadosamente para evitar una sobrehidratación o una deshidratación de consecuencias severas que incluyen: insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de volumen y choque.

El uso excesivo de las soluciones para diálisis peritoneal DIANEAL, puede provocar una excesiva pérdida de agua en el paciente.

En los pacientes estables que lleven diálisis peritoneal de mantenimiento deben evaluarse rutinariamente los factores hematológicos, los niveles séricos de electrolitos (particularmente bicarbonato, potasio, magnesio, calcio y fosfatos) y de la química sanguínea (Hormona paratiroidea y perfil lipídico), así como otros indicadores del estado del paciente.

Se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida, o con reacciones de hipersensibilidad al almidón de maíz, Pueden ocurrir reacciones anafilácticas, si esto ocurre pare la infusión inmediatamente y drene la solución de la cavidad peritoneal si la reacción de hipersensibilidad se desarrolla.

No se use para el tratamiento de acidosis láctica. Los pacientes con acidosis láctica severa no deberían ser tratados con soluciones de diálisis peritoneal con lactato. Lo anterior se recomienda a pacientes con condiciones conocidas a aumentar el riesgo a acidosis láctica, severa hipotensión o sepsis que pueden ser asociadas a falla renal aguda.

El potasio se ha omitido en las soluciones de DIANEAL al 1.5%, 2.5% y 4.25% con 3.5 mEq/L de Calcio, debido a que la diálisis puede llevarse a cabo para corregir hiperkalemia. Puede estar indicada la adición de cloruro de potasio después de una cuidadosa evaluación del potasio sérico y corporal total y sólo bajo la dirección de un médico.

Consulte las indicaciones de manufactura que acompañan a los medicamentos para obtener información completa sobre los aditivos.

No use este producto para agregar medicación, si el tapón de hule del sitio de inyección falta o se ha removido parcialmente.

Después de quitar la sobrebolsa, verifique si existen fugas diminutas oprimiendo firmemente el recipiente. Si se encuentra alguna fuga, deséchese la solución ya que pudo haber perdido su esterilidad.

En caso de congelamiento de la solución a temperaturas menores a 0 °C (32°F), permita que se derrita naturalmente en condiciones ambientales y agite para mezclar completamente el contenido

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

- **Nuevas Advertencias.**
- **Información para el prescriptor versión CCSI 10120140328**

**Nuevas advertencias:**

**No apto para administración intravenosa.**

La diálisis peritoneal debe hacerse con mucho cuidado, sobre todo en aquellos pacientes con una serie de condiciones abdominales que incluyan discontinuidad en la membrana peritoneal o del diafragma por: cirugía o traumatismo, adherencias extensas, distensión intestinal, enfermedad abdominal no diagnosticada, infección de la pared abdominal, hernias o quemaduras, fístula rectal o colostomía o ileostomía, frecuentes episodios de diverticulitis, enfermedad intestinal isquémica o inflamatoria, ascitis a tensión, obesidad y grandes riñones poli quísticos (Vaamonde y Perez, 1977). Otras condiciones incluyen reemplazo de válvulas aórticas y enfermedad pulmonar severa. Cuando se recomiende la diálisis peritoneal como la terapia a seguir en tales condiciones extremas, deben sopesarse los beneficios en el paciente contra las posibles complicaciones.

Debe mantenerse un registro del balance de líquidos, el peso del paciente debe vigilarse cuidadosamente para evitar una sobrehidratación o una deshidratación de consecuencias severas que incluyen: insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de volumen y choque.

El uso excesivo de las soluciones para diálisis peritoneal DIANEAL, puede provocar una excesiva pérdida de agua en el paciente.

En los pacientes estables que lleven diálisis peritoneal de mantenimiento deben evaluarse rutinariamente los factores hematológicos, los niveles séricos de electrolitos (particularmente bicarbonato, potasio, magnesio, calcio y fosfatos) y

de la química sanguínea (Hormona paratiroidea y perfil lipídico), así como otros indicadores del estado del paciente.

Se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida, o con reacciones de hipersensibilidad al almidón de maíz, Pueden ocurrir reacciones anafilácticas, si esto ocurre pare la infusión inmediatamente y drene la solución de la cavidad peritoneal si la reacción de hipersensibilidad se desarrolla.

No se use para el tratamiento de acidosis láctica. Los pacientes con acidosis láctica severa no deberían ser tratados con soluciones de diálisis peritoneal con lactato. Lo anterior se recomienda a pacientes con condiciones conocidas a aumentar el riesgo a acidosis láctica, severa hipotensión o sepsis que pueden ser asociadas a falla renal aguda.

El potasio se ha omitido en las soluciones de DIANEAL al 1.5%, 2.5% y 4.25% con 3.5 mEq/L de Calcio, debido a que la diálisis puede llevarse a cabo para corregir hiperkalemia. Puede estar indicada la adición de cloruro de potasio después de una cuidadosa evaluación del potasio sérico y corporal total y sólo bajo la dirección de un médico.

Consulte las indicaciones de manufactura que acompañan a los medicamentos para obtener información completa sobre los aditivos.

No use este producto para agregar medicación, si el tapón de hule del sitio de inyección falta o se ha removido parcialmente.

Después de quitar la sobrebolsa, verifique si existen fugas diminutas oprimiendo firmemente el recipiente. Si se encuentra alguna fuga, deséchese la solución ya que pudo haber perdido su esterilidad.

En caso de congelamiento de la solución a temperaturas menores a 0 °C (32°F), permita que se derrita naturalmente en condiciones ambientales y agite para mezclar completamente el contenido

### 3.4.5 KALETRA TABLETAS 200/50 KALETRA TABLETAS 100/25 KALETRA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 19967068 – 19994092 - 19911481

Radicado : 2015059633 – 2015059636 - 2015059638  
 Fecha : 2015/05/14  
 Interesado : AbbVie SAS

Composición: Cada tableta contiene Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50. Cada tableta contiene Lopinavir 100/ Ritonavir 25 mg. Cada mL de solución contiene Lopinavir 20 mg/Ritonavir 80 mg

Forma farmacéutica: Tabletas y Solución Oral.

Indicaciones: Lopinavir/ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Contraindicaciones: el lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

el lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma cyp3a y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: alfuzosina hcl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

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

- Modificación en precauciones o advertencias
- Aprobación de inserto e IPP Versión CCDS 03080215, Febrero 2015

Kaletra 100/25 y solución oral (Uso pediátrico)  
 Nuevas advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma:

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en

pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser

coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

#### Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

#### Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

#### Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ( $C_{min}$ ) respectivamente, de Lopinavir. Por

consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

#### Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w/v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

#### Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la

terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

#### Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

#### Insuficiencia hepática:

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida. Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

#### Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

#### Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

#### Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el

establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

#### Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardiaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

#### Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

- Kaletra 200/50 (Uso en Adultos)

#### Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

#### Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

#### Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

#### Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

#### Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

#### Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

#### Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la

proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:**

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

**Tipranavir:**

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ( $C_{min}$ ) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

**Diabetes mellitus-hiperglucemia:**

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

**Pancreatitis:**

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

#### Insuficiencia hepática:

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida. Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

#### Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

### Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

### Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

### Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

### Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

#### Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardiaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

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

- **Modificación en precauciones o advertencias**
  - **Aprobación de inserto e IPP Versión CCDS 03080215, Febrero 2015**
- **Kaletra 100/25 y solución oral (Uso pediátrico)**

#### Nuevas advertencias y precauciones

#### Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma:

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

#### Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

#### Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

#### Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

#### Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

#### Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está

contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

#### Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

#### Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ( $C_{\min}$ ) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

#### Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w/v).

**Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.**

**Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.**

#### **Diabetes mellitus-hiperglucemia:**

**Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.**

#### **Pancreatitis:**

**Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en**

los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

#### **Insuficiencia hepática:**

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida. Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

#### **Resistencia - resistencia cruzada:**

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

#### **Hemofilia:**

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con

inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

#### **Prolongación del intervalo PR:**

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

#### **Elevación de los lípidos:**

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

#### **Síndrome de reconstitución inmune:**

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

#### **Uso geriátrico:**

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardiaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

#### Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

- Kaletra tabletas (Uso en Adultos)

#### Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

#### Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

#### Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar

potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

#### **Antipsicóticos:**

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

#### **Corticosteroides:**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

#### **Inhibidores de la PDE-5:**

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

#### **Productos herbales:**

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de

los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

#### **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:**

**Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.**

**Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.**

#### **Tipranavir:**

**En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ( $C_{\min}$ ) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.**

#### **Diabetes mellitus-hiperglucemia:**

**Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.**

### Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

### Insuficiencia hepática:

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida. Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

### Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

#### Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

#### Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

#### Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas

asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

#### Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

### 3.4.6 SEEBRI BREEZHALER

Expediente : 20058285  
 Radicado : 2015055915  
 Fecha : 2015/05/06  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: cada capsula dura contiene glicopirronio bromuro 50 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura para inhalación

Indicaciones: Seebri Breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

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

- Nuevas Reacciones Adversas.
- Inserto, información para prescribir y declaración succincta 2014-PSB/GLC-0726-s, 10 de marzo de 2015

Nuevas Reacciones Adversas.

Resumen del perfil toxicológico:

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada u.v.d) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, por lo menos durante 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos del medicamento. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos fundamentales de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, se indica la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinofaringitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente y derivan de una población de tamaño indeterminado, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida) Trastornos del sistema inmunitario  
 Angioedema; hipersensibilidad  
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  
 Broncospasmo paradójico  
 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
 Prurito

Descripción de reacciones adversas específicas:

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales:

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo (3,0 frente a 1,5% y 2,3 frente a 0%, respectivamente).

Nuevas interacciones:

No se ha estudiado la administración de Seebri Breezhaler junto con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros anticolinérgicos, no se recomienda.

La administración simultánea de glicopirronio (Seebri Breezhaler) y de indacaterol (un agonista adrenérgico  $\beta_2$ ) inhalado por vía oral no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas, Seebri Breezhaler se ha usado junto con otros fármacos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la EPOC sin que se hayan encontrado indicios clínicos de interacciones

farmacológicas. Entre dichos fármacos se encuentran los broncodilatadores simpaticomiméticos, las metilxantinas, y los corticoesteroides orales o inhalados.

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que supuestamente contribuye a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzca una interacción farmacológica de interés clínico cuando se administre Seebri Breezhaler junto con la cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Los estudios in vitro revelan que no es probable que Seebri Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores de fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

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

**Nuevas Reacciones Adversas.**

**Resumen del perfil toxicológico:**

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada u.v.d) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, por lo menos durante 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos del medicamento. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinoфаринgitis, rinitis y sinusitis.

**Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:**  
Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos fundamentales de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada

grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, se indica la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 1** Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC

| Reacciones adversas  | Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día)<br>n = 1075<br>N (%) | Placebo<br>n = 535<br>N (%) | Categoría de frecuencia |
|--|---|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                           |   |                             |                         |
| - Sequedad bucal   | 26 (2,4)  | 6 (1,1)                     | Frecuente               |
| - Gastroenteritis  | 15 (1,4)  | 5 (0,9)                     | Frecuente               |
| - Dispepsia  | 8 (0,7)   | 2 (0,4)                     | Infrecuente             |
| - Caries dentales  | 4 (0,4)   | 0 (0)                       | Infrecuente             |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                |   |                             |                         |
| - Insomnio   | 11 (1,0)  | 4 (0,8)                     | Frecuente               |
| <b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>      |   |                             |                         |
| - Dolor en las extremidades                                    | 10 (0,9)  | 1 (0,2)                     | Infrecuente             |
| - Dolor torácico osteomuscular                                 | 8 (0,7)   | 3 (0,6)                     | Infrecuente             |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>           |   |                             |                         |
| - Exantema   | 10 (0,9)  | 2 (0,4)                     | Infrecuente             |
| <b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b> |   |                             |                         |
| - Fatiga   | 9 (0,8)   | 3 (0,6)                     | Infrecuente             |
| - Astenia  | 8 (0,7)   | 2 (0,4)                     | Infrecuente             |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>     |   |                             |                         |
| - Congestión sinusal   | 8 (0,7)   | 2 (0,4)                     | Infrecuente             |
| - Tos productiva   | 7 (0,7)   | 1 (0,2)                     | Infrecuente             |
| - Irritación de garganta                                       | 6 (0,6)   | 1 (0,2)                     | Infrecuente             |
| - Epistaxis  | 3 (0,3)   | 1 (0,2)                     | Infrecuente             |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                             |   |                             |                         |
| - Rinitis  | 8 (0,7)   | 2 (0,4)                     | Infrecuente             |
| - Cistitis   | 3 (0,3)   | 0 (0)                       | Infrecuente             |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>            |   |                             |                         |
| - Hiperglucemia  | 8 (0,7)   | 2 (0,4)                     | Infrecuente             |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                          |   |                             |                         |
| - Disuria  | 7 (0,7)   | 1 (0,2)                     | Infrecuente             |
| - Retención urinaria   | 2 (0,2)   | 0 (0)                       | Infrecuente             |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                    |   |                             |                         |
| - Fibrilación auricular  | 8 (0,6)   | 0 (0)                       | infrecuente             |

| Reacciones adversas                    | Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día)<br>n = 1075<br>N (%) | Placebo<br>n = 535<br>N (%) | Categoría de frecuencia |
|--|---|-----------------------------|-------------------------|
| - Palpitaciones                        | 2 (0,2)   | 0 (0)                       | Infrecuente             |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b> |   |                             |                         |
| - Hipoestesia                          | 6 (0,6)   | 0 (0)                       | Infrecuente             |

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinofaringitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente y derivan de una población de tamaño indeterminado, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario  
Angioedema; hipersensibilidad  
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  
Broncospasmo paradójico  
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
Prurito

Descripción de reacciones adversas específicas:

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con

el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

#### **Poblaciones especiales:**

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo (3,0 frente a 1,5% y 2,3 frente a 0%, respectivamente).

#### **Nuevas interacciones:**

No se ha estudiado la administración de Seebri Breezhaler junto con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros anticolinérgicos, no se recomienda.

La administración simultánea de glicopirronio (Seebri Breezhaler) y de indacaterol (un agonista adrenérgico  $\beta_2$ ) inhalado por vía oral no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas, Seebri Breezhaler se ha usado junto con otros fármacos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la EPOC sin que se hayan encontrado indicios clínicos de interacciones farmacológicas. Entre dichos fármacos se encuentran los broncodilatadores simpaticomiméticos, las metilxantinas, y los corticoesteroides orales o inhalados.

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que supuestamente contribuye a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzca una interacción farmacológica de interés clínico cuando se administre Seebri Breezhaler junto con la cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Los estudios in vitro revelan que no es probable que Seebri Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores de fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto 2014-PSB/GLC-0726-s, 10 de marzo de 2015, la información para prescribir 2014-PSB/GLC-0726-s, 10 de

marzo de 2015 y la declaración succincta 2014-PSB/GLC-0726-s, 10 de marzo de 2015

### 3.4.7. NORVIR® TABLETAS

Expediente : 20019985  
 Radicado : 2015059631  
 Fecha : 2015/05/14  
 Interesado : AbbVie S.A.S

Composición: Cada tableta contiene Ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: para el tratamiento de pacientes con infección por VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: en pacientes con conocida hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes de la formula, embarazo, lactancia y daño hepático. Precaucion: por sus múltiples interacciones a través del sistema citocromo p450, debe establecerse estricta vigilancia con medicamentos administrados concomitantemente.

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

- Nuevas Advertencias y Precauciones
- Inserto e información para prescribir CCDS 02340215, Febrero de 2015

#### Nuevas Advertencias y Precauciones

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

#### Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

#### Reacciones hepáticas:

Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver la Tabla 3). Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

#### Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

#### Diabetes mellitus/hiperglucemia:

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

#### Toxicidad en neonatos pretérmino:

No se ha establecido una dosis segura y efectiva de ritonavir solución oral en la población de neonatos pretérmino. Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (43.2% v/v) y propilenglicol (26.57% p/v). Ritonavir solución oral no debe ser administrado a neonatos pretérmino en el periodo postnatal inmediato, debido a posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo del propilenglicol, lo cual puede conducir a elevación de la concentración. Los neonatos pretérmino pueden estar en un riesgo incrementado de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a una menor habilidad de metabolizar el propilenglicol, llevando así a acumulación y a potenciales eventos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que serán administrados a infantes deben tomarse en cuenta para evitar la toxicidad por estos excipientes.

#### Interacciones Fármaco-fármaco:

##### Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

##### Corticosteroides

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma citocromo P3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona pueden aumentar significativamente las concentraciones del propionato de fluticasona en plasma y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal, al ser coadministrado ritonavir con el propionato de fluticasona o budesonida, administrados inhalada o intranasalmente.

##### Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil.

Debe ejercerse precaución particular al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben ritonavir. La coadministración de ritonavir con estos fármacos es de esperar que aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en eventos adversos asociados incrementados, tales como hipotensión y erección

prolongada. El uso simultáneo de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

#### Productos herbales:

Los pacientes que reciben ritonavir no deben usar productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones en plasma de ritonavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de la isoforma CYP3A para el metabolismo, por consiguiente, el uso concomitante de ritonavir con la simvastatina o con la lovastatina, está contraindicado debido a un riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Debe ejercerse precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir simultáneamente con la atorvastatina, que se metaboliza en un menor grado a la isoforma CYP3A4. Mientras que la eliminación de la rosuvastatina no depende de la isoforma CYP3A, se ha reportado una elevación de la exposición a la rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

#### Antagonista del alfa1-adrenorreceptor:

Basados en los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el ketoconazol, otro potente inhibidor de la isoforma CYP3A4 y alfuzosina, se espera un incremento significativo en la exposición a la alfuzosina en presencia de ritonavir (600 mg, administrados dos veces diarias). Por consiguiente, no debe coadministrarse la alfuzosina con ritonavir.

#### Antimicobacteriano

El saquinavir/ritonavir no deben administrarse junto con el rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando un aumento en las transaminasas hepáticas) si los 3 fármacos se administran concomitantemente.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

#### Inhibidor de la proteasa:

El tipranavir coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas fatalidades. Se garantiza vigilancia extra en pacientes con hepatitis B crónica o con coinfección con hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de hepatotoxicidad.

#### Resistencia/resistencia cruzada:

El potencial para la resistencia cruzada con el VIH entre los inhibidores de la proteasa, no se ha explorado completamente. Por consiguiente, se desconoce el efecto que tenga la terapia con ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa, administrados subsecuentemente o de común acuerdo.

#### Pruebas de laboratorio:

Se ha asociado a ritonavir con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y el ácido úrico. Deben hacerse análisis de laboratorio adecuados antes de comenzar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos, o si aparecen algunos signos o síntomas clínicos durante la terapia.

#### Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos sobre la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia Tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se suministró el factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó o se reintrodujo la terapia inhibidora de la proteasa. Se ha postulado una relación causal aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

#### Prolongación del intervalo PR:

Ritonavir ha mostrado causar una prolongación modesta asintomática del intervalo PR en algunos pacientes. Existen reportes raros de bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes que reciben ritonavir, y con enfermedad estructural cardíaca subyacente y anomalías preexistentes del sistema de conducción, o en pacientes que reciben fármacos que se sabe prolongan el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir). Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

El uso simultáneo de Saquinavir y ritonavir puede afectar la actividad eléctrica del corazón como prolongación de los intervalos QT ó PR.

#### Trastornos de los lípidos:

La terapia de ritonavir, sola o combinada, con saquinavir ha resultado en incrementos sustanciales en la concentración de los triglicéridos totales y del colesterol. El análisis de los triglicéridos y del colesterol debe hacerse antes de comenzar la terapia de ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos deben manejarse de forma clínicamente adecuada.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con el VIH, tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo el Norvir®. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales (tales como las infecciones producidas por el *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia o la tuberculosis) que pueden requerir evaluación y tratamiento adicional.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

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

### 3.4.8 TRIZIVIR TABLETAS

Expediente : 19910152  
 Radicado : 2015060129  
 Fecha : 2015/05/14  
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene abacavir 300 mg de abacavir, como sulfato de abacavir, lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Se indica en la terapia antirretrovírica para tratar la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

#### Contraindicaciones:

La formulación Trizivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a Trizivir® o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación Trizivir® en tabletas.

Debido al ingrediente activo zidovudina, Trizivir® se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $< 0.75 \times 10^9/l$ ), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $< 7.5 \text{ G/DL}$  Ó  $4.65 \text{ MMOL/L}$ )

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

- Nuevas contraindicaciones
- Inserto para el usuario e información para el prescriptor GDS 23/IPI 14 de fecha 17 de Noviembre de 2014
- Tarjeta de alerta versión GDS 23/IPI 14 de fecha 17 de Noviembre de 2014

#### Nuevas Contraindicaciones:

La formulación TRIZIVIR se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a TRIZIVIR o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación TRIZIVIR en tabletas. Debido al ingrediente activo zidovudina, TRIZIVIR se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $< 0.75 \times 10^9/l$ ), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $< 7.5 \text{ g/dl}$  ó  $4.65 \text{ mmol/l}$ )

#### Nuevas Advertencias y Precauciones

##### Hipersensibilidad al abacavir

” Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos

inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- TRIZIVIR no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) sin importar la condición de HLA-B\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de TRIZIVIR. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con TRIZIVIR, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- TRIZIVIR debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con ZIAGEN después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de TRIZIVIR con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para

descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) no debe reiniciarse.

Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el TRIZIVIR. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la Sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) y que reiniciar el TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica del RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.

Los síntomas relacionados con RHS empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar TRIZIVIR, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con TRIZIVIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos Inibidores de proteasa (PI, por su sigla en inglés) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptidasa inversa (NRTI, por su sigla en inglés) con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos

trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con TRIZIVIR.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con TRIZIVIR, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos <  $1.0 \times 10^9/l$ . Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de TRIZIVIR, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina

- Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TRIZIVIR si surgen signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de TRIZIVIR en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica

tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*).

Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben TRIZIVIR, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo TRIZIVIR, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- Medicamentos concomitantes

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

- Ajuste en la dosificación

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

- Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo)

### Nuevos Efectos Adversos

TRIZIVIR contiene abacavir, lamivudina y zidovudina. Por tanto, después de administrar el tratamiento con TRIZIVIR, existe la posibilidad de que se presenten los efectos adversos asociados con estos compuestos que se listan más adelante en la Tabla 1. En lo que respecta a muchos de estos eventos adversos, no es claro si se relacionan con

la sustancia activa, con la gran gama de medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente. Aún no se dispone de alguna evaluación del perfil de seguridad de TRIZIVIR en estudios clínicos.

Tabla 1: Efectos adversos comunicados con los componentes individuales de TRIZIVIR.

(Los efectos adversos que se presentaron en cuando menos un 5% de los pacientes, se encuentran en texto tipo negritas)

**IMPORTANTE:** para obtener información sobre la hipersensibilidad al abacavir, véase la descripción anterior en la información enmarcada

|                          | Abacavir   | Lamivudina  | Zidovudina  |
|--------------------------|--|---|---|
| Cardiovasculares         |  |   | Miocardiopatía.   |
| Vías gastrointestinales  | Náuseas, vómito, diarrea.  | Náuseas, vómito, diarrea, dolor en el abdomen superior.   | Náuseas, vómito, anorexia, diarrea, dolor abdominal, pigmentación de la mucosa bucal, dispepsia y flatulencia.  |
| Hematológicos            |  | Anemia, aplasia eritrocítica pura, neutropenia, trombocitopenia.  | Anemia, neutropenia, leucopenia y anemia aplásica (véase más adelante para obtener detalles adicionales), trombocitopenia, pancitopenia (con hipoplasia medular) y aplasia eritrocítica pura. |
| Hígado/páncreas          | Pancreatitis.  | Elevaciones transitorias en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), elevaciones en los niveles séricos de amilasa, pancreatitis. | Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis, elevaciones en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina, pancreatitis.                                       |
| Metabólicos / endocrinos | Acidosis láctica <sup>1</sup> , Hiperlactatemia, <sup>2</sup> Redistribución/acumulación de grasa corporal | Acidosis láctica <sup>1</sup> , Hiperlactatemia, <sup>2</sup> Redistribución/acumulación de grasa corporal                              | Acidosis láctica <sup>1</sup> , Hiperlactatemia, <sup>2</sup> Redistribución/acumulación de grasa corporal  |
| Musculoesqueléticos      |  | Trastornos musculares, en raras ocasiones, rabdomiólisis, artralgia.  | Mialgia, miopatía.  |

|                                   |   |  |  |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Neurológicos /<br>psiquiátricos   | Cefalea.  | Cefalea, neuropatía<br>periférica, parestesia. | Cefalea, insomnio,<br>parestesia, mareos,<br>somnia, pérdida de<br>agudeza mental,<br>convulsiones, ansiedad,<br>depresión.<br>Tos, disnea.  |
| Vías<br>respiratorias<br>Cutáneos | Exantema sin<br>síntomas<br>sistémicos. En muy<br>raras ocasiones,<br>eritema multiforme,<br>síndrome de<br>Stevens-Johnson y<br>necrólisis<br>epidérmica tóxica. | Exantema, alopecia <sub>2</sub>                | Exantema, pigmentación<br>de las uñas y la piel,<br>urticaria, prurito,<br>sudoración.   |
| Varios                            | Fiebre, letargia,<br>fatiga, anorexia.  | Fiebre, malestar general,<br>fatiga.           | Malestar general, fiebre,<br>polaquiuria, trastorno del<br>sentido del gusto, dolor<br>generalizado, escalofríos,<br>dolor torácico, síndrome<br>similar a la influenza,<br>ginecomastia, astenia. |

<sup>1</sup>Acidosis láctica: véase Advertencias y Precauciones

<sup>2</sup>Redistribución/acumulación de grasa corporal (véase Advertencias y Precauciones). La incidencia de ocurrencia de este evento depende de diversos factores, incluyendo la combinación particular de fármacos antirretrovíricos.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas Efectos adversos con abacavir

Muchos de los efectos adversos resultantes de la administración de abacavir, los cuales se listan arriba (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, fatiga, exantema), ocurren comúnmente como parte de la hipersensibilidad a este fármaco. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes que presentan cualquiera de estos síntomas, para determinar la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido la terapia con TRIZIVIR en pacientes por haber experimentado alguno de estos síntomas, y se toma la decisión de reiniciarla, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa (véase Advertencias y Precauciones, Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con TRIZIVIR).

### Hipersensibilidad:

La reacción de hipersensibilidad (RHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta

reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o de constitución como letargo y malestar.

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Piel:                    | Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)  |
| Tracto gastrointestinal: | Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales  |
| Vías respiratorias:      | Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias |
| Misceláneos:             | Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia          |
| Neurológico/psiquiátrico | Dolor de cabeza, parestesia  |
| Hematológico:            | Linfopenia   |
| Hígado/páncreas:         | Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática                                   |
| Musculo esquelético:     | Mialgia, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada                            |
| Urología:                | Creatinina elevada, insuficiencia renal  |

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las acciones no han ocurrido con frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad (ver previamente) antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha notado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin síntomas anteriores de RHS (i.e., pacientes ya considerados como tolerantes al abacavir)

Para obtener los detalles de la gestión clínica en el caso de una RHS sospechosa por abacavir

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

- **Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto para el usuario e información para el prescriptor GDS 23/IPI 14 de fecha 17 de Noviembre de 2014**
- **Tarjeta de alerta versión GDS 23/IPI 14 de fecha 17 de Noviembre de 2014**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

La formulación TRIZIVIR se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a TRIZIVIR o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación TRIZIVIR en tabletas.

Debido al ingrediente activo zidovudina, TRIZIVIR se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $< 0.75 \times 10^9/l$ ), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $< 7.5 \text{ g/dl}$  ó  $4.65 \text{ mmol/l}$ )

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones**

##### **Hipersensibilidad al abacavir**

” Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- TRIZIVIR no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras

tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) sin importar la condición de HLA-B\*5701.

- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de TRIZIVIR. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con TRIZIVIR, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- TRIZIVIR debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con ZIAGEN después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de TRIZIVIR con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) no debe reiniciarse.

Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el TRIZIVIR. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la Sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) y que reiniciar el TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que

contenga abacavir (e.g. ZIAGEN ,KIVEXA, TRIUMEQ) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica del RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.

Los síntomas relacionados con RHS empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar TRIZIVIR, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con TRIZIVIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa**

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



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos Inibidores de proteasa (PI, por su sigla en inglés) e inibidores nucleosídicos de la transcriptidasa inversa (NRTI, por su sigla en inglés) con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con TRIZIVIR.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable

realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con TRIZIVIR, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina  $< 9$  g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/l$ . Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de TRIZIVIR, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TRIZIVIR si surgen signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- **Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de TRIZIVIR en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la

administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben TRIZIVIR, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo TRIZIVIR, prevenga el riesgo de transmisión del

**VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.**

- **Medicamentos concomitantes**

**Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.**

- **Ajuste en la dosificación**

**En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.**

- **Infarto de Miocardio**

**En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.**

**Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo)**

### **Nuevos Efectos Adversos**

**TRIZIVIR contiene abacavir, lamivudina y zidovudina. Por tanto, después de administrar el tratamiento con TRIZIVIR, existe la posibilidad de que se presenten los efectos adversos asociados con estos compuestos que se listan más adelante en la Tabla 1. En lo que respecta a muchos de estos eventos adversos, no es claro si se relacionan con la sustancia activa, con la gran gama de medicamentos**

empleados en el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente. Aún no se dispone de alguna evaluación del perfil de seguridad de TRIZIVIR en estudios clínicos.

**Tabla 1: Efectos adversos comunicados con los componentes individuales de TRIZIVIR.**

**(Los efectos adversos que se presentaron en cuando menos un 5% de los pacientes, se encuentran en texto tipo negritas)**

**IMPORTANTE:** para obtener información sobre la hipersensibilidad al abacavir, véase la descripción anterior en la información enmarcada

|   | Abacavir   | Lamivudina   | Zidovudina  |
|---|--|--|---|
| <b>Cardiovasculares</b><br><b>Vías gastrointestinales</b>     | Náuseas, vómito, diarrea   | Náuseas, vómito, diarrea, dolor en el abdomen superior.  | Miocardiopatía.<br>Náuseas, vómito, anorexia, diarrea, dolor abdominal, pigmentación de la mucosa bucal, dispepsia y flatulencia.   |
| <b>Hematológicos</b>  |  | Anemia, aplasia eritrocítica pura, neutropenia, trombocitopenia  | Anemia, neutropenia, leucopenia y anemia aplásica (véase más adelante para obtener detalles adicionales), trombocitopenia, pancitopenia (con hipoplasia medular) y aplasia eritrocítica pura. |
| <b>Hígado/páncreas</b>  | Pancreatitis.  | Elevaciones transitorias en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), elevaciones en los niveles séricos de amilasa, pancreatitis.  | Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis, elevaciones en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina, pancreatitis.                                       |
| <b>Metabólicos / endocrinos</b><br><b>Musculoesqueléticos</b> | Acidosis láctica <sup>1</sup> , Hiperlactatemia, <sup>2</sup> Redistribución/acumulación de grasa corporal | Acidosis láctica <sup>1</sup> , Hiperlactatemia, <sup>2</sup> Redistribución/acumulación de grasa corporal<br>Trastornos musculares, en raras ocasiones, rabdomiólisis, artralgia. | Acidosis láctica <sup>1</sup> , Hiperlactatemia, <sup>2</sup> Redistribución/acumulación de grasa corporal<br>Mialgia, miopatía.  |

|                                 |   |   |  |
|---------------------------------|---|---|--|
| Neurológicos /<br>psiquiátricos | Cefalea.  | Cefalea, neuropatía periférica, parestesia. | Cefalea, insomnio, parestesia, mareos, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones, ansiedad, depresión.<br>Tos, disnea.  |
| Vías respiratorias<br>Cutáneos  | Exantema sin síntomas sistémicos. En muy raras ocasiones, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. | Exantema, alopecia <sub>2</sub>             | Exantema, pigmentación de las uñas y la piel, urticaria, prurito, sudoración.  |
| Varios                          | Fiebre, letargia, fatiga, anorexia.   | Fiebre, malestar general, fatiga.           | Malestar general, fiebre, polaquiuria, trastorno del sentido del gusto, dolor generalizado, escalofríos, dolor torácico, síndrome similar a la influenza, ginecomastia, astenia. |

<sup>1</sup>Acidosis láctica: véase Advertencias y Precauciones

<sup>2</sup>Redistribución/acumulación de grasa corporal (véase Advertencias y Precauciones). La incidencia de ocurrencia de este evento depende de diversos factores, incluyendo la combinación particular de fármacos antirretrovíricos.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas Efectos adversos con abacavir

Muchos de los efectos adversos resultantes de la administración de abacavir, los cuales se listan arriba (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, fatiga, exantema), ocurren comúnmente como parte de la hipersensibilidad a este fármaco. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes que presentan cualquiera de estos síntomas, para determinar la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido la terapia con TRIZIVIR en pacientes por haber experimentado alguno de estos síntomas, y se toma la decisión de reiniciarla, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa (véase Advertencias y Precauciones, Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con TRIZIVIR).

**Hipersensibilidad:**

La reacción de hipersensibilidad (RHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o de constitución como letargo y malestar.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Piel:</b>                    | <b>Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)</b>  |
| <b>Tracto gastrointestinal:</b> | <b>Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales</b>  |
| <b>Vías respiratorias:</b>      | <b>Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias</b> |
| <b>Misceláneos:</b>             | <b>Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia</b>          |
| <b>Neurológico/psiquiátrico</b> | <b>Dolor de cabeza, parestesia</b>  |
| <b>Hematológico:</b>            | <b>Linfopenia</b>   |
| <b>Hígado/páncreas:</b>         | <b>Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática</b>                                   |
| <b>Musculo esquelético:</b>     | <b>Mialgia, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada</b>                            |
| <b>Urología:</b>                | <b>Creatinina elevada, insuficiencia renal</b>  |

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las acciones no han ocurrido con frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad (ver previamente) antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha notado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin

**síntomas anteriores de RHS (i.e., pacientes ya considerados como tolerantes al abacavir)**

**Para obtener los detalles de la gestión clínica en el caso de una RHS sospechosa por abacavir**

### **3.4.9. VALIUM ROCHE AMPOLLAS DE 10 mg / 2 mL**

Expediente : 29984  
 Radicado : 2014156644 / 15060380  
 Fecha : 12/06/2015  
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene 10 mg de diazepam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Ansiolítico

Contraindicaciones: Miastenia grave, glaucoma, insuficiencia renal o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación en posología y forma de administración
- Aprobación de información para prescribir CDS 8.0 mayo 2014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias

-Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas.

-Advertencias y/o precauciones:

Insuficiencia hepática o renal

Miastenia grave

Puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

-Nueva Posología y forma de administración:

Eclampsia: En caso de convulsiones presentes o inminentes, cuando no se disponga de sulfato de magnesio: 10 – 20 mg i.v.; dosis adicionales según necesidad, ya sea en inyección i.v. o en infusión continua (hasta 100 mg en 24 horas). Si las convulsiones continúan a pesar de administrar sulfato de magnesio, puede administrarse Valium en una dosis de 5-10 mg i.v.

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

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas.**

**Nuevas Advertencias y/o precauciones:**

**Insuficiencia hepática o renal**

**Miastenia grave**

**Puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.**

**Nueva Posología y forma de administración:**

**Eclampsia:** En caso de convulsiones presentes o inminentes, cuando no se disponga de sulfato de magnesio: 10 – 20 mg i.v.; dosis adicionales según necesidad, ya sea en inyección i.v. o en infusión continua (hasta 100 mg en 24 horas). Si las convulsiones continúan a pesar de administrar sulfato de magnesio, puede administrarse Valium en una dosis de 5-10 mg i.v.

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir CDS 8.0 mayo, para el producto de la referencia**

**3.4.10. AREDIA 30 mg VIAL  
AREDIA 90 mg VIAL**

Expediente : 54363 - 226675  
Radicado : 2015062529 - 2015062619  
Fecha : 2015/05/20

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene pamidronato disodico Polvo para reconstituir a solución inyectable 30 mg - Cada vial contiene Polvo para reconstituir a solución inyectable 90

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Hipercalcemia producida por tumores, metastasis de hueso y mieloma multiple.

Contraindicaciones: aredia está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al pamidronato o a otros bisfosfonatos, o a cualquiera de los excipientes de aredia.
- Deficiencia renal
- Niños
- Embarazo y lactancia

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

- Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Resumen de perfil toxicológico

Las reacciones adversas de Aredia son usualmente leves y pasajeras. Las reacciones adversas más frecuentes son la hipocalcemia asintomática y la fiebre (aumento de la temperatura corporal de 1°C a 2°C), generalmente se manifiestan durante las primeras cuarenta y ocho horas de la infusión. La fiebre suele ceder espontáneamente y no requiere tratamiento.

Muchas de estas reacciones pueden guardar relación con la enfermedad subyacente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Asimismo, la categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas

Actualización de las Reacciones adversas:

Tabla 2: actualización de reacciones del sistema inmune, del sistema nervioso, desórdenes cardiacos, gastrointestinales, musculo esqueléticos, generales.

**Tabla 2 Reacciones adversas**

|   |   |
|---|---|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                              |   |
| Muy raro:   | Reactivación del herpes simple, reactivación del herpes zóster  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>          |   |
| Frecuente:  | Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia, leucocitopenia   |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>                       |   |
| Infrecuente:  | Reacciones alérgicas, incluidas las reacciones anafilactoides, broncoespasmo, disnea, edema de Quincke (angioedema)           |
| Muy raro:   | Choque anafiláctico   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>             |   |
| Muy frecuente:  | Hipocalcemia, hipofosfemia  |
| Frecuente:  | Hipopotasemia, hipomagnesemia   |
| Muy raro:   | Hiperpotasemia, hipernatremia   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                          |   |
| Frecuente:  | Hipocalcemia sintomática (tétanos, parestesia), cefalea, insomnio, somnolencia  |
| Infrecuente:  | Convulsiones, letargo, agitación, mareos  |
| Muy raro:   | Estado confusional, alucinaciones visuales  |
| <b>Trastornos oculares</b>                                      |   |
| Frecuente:  | Conjuntivitis   |
| Infrecuente:  | Uveítis (iritis, iridociclitis)   |
| Muy raro:   | Escleritis, epiescleritis, xantopsia  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                                     |   |
| Frecuente:  | Fibrilación auricular   |
| Muy raro:   | Insuficiencia ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), insuficiencia cardiaca congestiva (edema) debido a hipervolemia |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                    |   |
| Frecuente:  | Hipertensión  |
| Infrecuente:  | Hipotensión   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                            |   |
| Frecuente:  | Náuseas, vómitos, disminución del apetito, abdominalgia, diarrea, estreñimiento, gastritis                                    |
| Infrecuente:  | Dispepsia   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>            |   |
| Frecuente:  | Exantema  |
| Infrecuente:  | Prurito   |
| <b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b> |   |
| Frecuente:  | Ostealgia pasajera, artralgia, mialgia, dolor generalizado  |
| Infrecuente:  | Calambres musculares  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                           |   |
| Infrecuente:  | Insuficiencia renal aguda   |
| Raro:   | Glomeruloesclerosis focal segmentaria, incluida la variedad colapsante, síndrome nefrótico                                    |
| Muy raro:   | Deterioro de la nefropatía existente, hematuria   |

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Muy frecuente:                 | Pirexia y enfermedad seudogripal, a veces con malestar general, escalofríos, fatiga y crisis vasomotoras    |
| Frecuente:                     | Reacciones en el sitio de la infusión (dolor, rubefacción, hinchazón, induración, flebitis, tromboflebitis) |
| <b>Pruebas complementarias</b> |   |
| Frecuente:                     | Aumento de creatinina en sangre   |
| Infrecuente:                   | Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de urea en sangre                                  |

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

Desde la comercialización de Aredia se han comunicado las reacciones adversas que se detallan a continuación mediante notificaciones espontáneas y casos publicados. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida) ni establecer una relación causal con el medicamento administrado. Las reacciones adversas se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad.

Trastornos Oculares: Inflamación orbitaria

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: síndrome de dificultad respiratoria aguda (también conocido como síndrome de diestres respiratorio adulto o ARDS) neumopatía intersticial.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: dolor óseo, articular o muscular intenso y a veces incapacitante, osteonecrosis de la mandíbula (OMN). Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantereas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos (reacción adversa de la clase farmacológica), incluido Aredia.

Trastornos renales y Urinarios: trastornos tubulares renales, nefritis túbulo-intersticial y glomérulo-nefropatía

Descripción de reacciones adversas específicas (características de esta clase de fármacos):

Fibrilación auricular: En un ensayo clínico, cuando se compararon los efectos del ácido zoledrónico (4mg) con los del pamidronato (90 mg), el número de acontecimientos adversos de fibrilación auricular fue mayor en el grupo del pamidronato (12/556, 2,2%) que en el del ácido zoledrónico (3/563, 0.5%). En unos pocos estudios con otros

bifosfonatos también se han comunicado casos aislados de una mayor frecuencia de fibrilación auricular de los estudios aislados con algunos bisfosfonatos, como Aredia.

Osteonecrosis de mandíbula: se han notificado casos de osteonecrosis (sobre todo de las mandíbulas), principalmente en enfermos de cáncer tratados con bisfosfonatos, como Aredia.

Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, como osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes oncológicos que habían sido objeto de extracciones dentales u otras intervenciones odontológicas. Las osteonecrosis de las mandíbulas comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, un diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p.ej.: quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comorbidos (p.ej.: anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar la intervención quirúrgica odontológica, pues la recuperación puede ser lenta. Los datos indican una mayor frecuencia de notificaciones de ONM en ciertos tipos de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

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

Puede haber riesgo de daño fetal (p. ej.: anomalías óseas) si una mujer se queda embarazada tras haber recibido un ciclo terapéutico con bisfosfonatos. No se ha constatado cómo influyen ciertas variables, como el tiempo transcurrido desde el cese del tratamiento con bisfosfonatos hasta la concepción, el bisfosfonato empleado en cada caso o la vía de administración (intravenosa u oral), en este riesgo.

Fecundidad:

No hay información disponible sobre los efectos de Aredia en la fecundidad humana. El pamidronato oral no afectó la función reproductora en general ni la fecundidad de las ratas.

Actualización del apartado:

Toxicidad para la función reproductora:

El pamidronato no perjudicó la función reproductora de las ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de 150 mg/kg al día como máximo, aunque se observaron partos prolongados y anómalos. Los estudios de administración de bolos intravenosos a ratas y conejos indicaron que el pamidronato produce toxicidad materna y efectos embriofetales cuando se administra durante la organogénesis en dosis de 0,6 a 8,3 veces superiores a la mayor dosis humana que se recomienda para la infusión intravenosa única. Se ha visto que el pamidronato puede atravesar la placenta de las

ratas y la administración oral e intravenosa ha producido acentuados efectos maternos, así como embriofetales no teratógenos en las ratas y los conejos, tales como un parto excesivamente largo, que provocaron distocia o anomalías óseas en el feto. Los efectos maternos adversos se asociaban a hipocalcemia inducida por el fármaco y es posible que esta fuera su causa. No se observaron efectos teratógenos claros.

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea y de allí se liberan lentamente durante semanas o años. El grado de incorporación de bisfosfonato al hueso adulto y, por consiguiente, la cantidad de bisfosfonato disponible para reingresar en la circulación general, es directamente proporcional a la dosis total y al tiempo de uso del bisfosfonato. Aunque se tienen muy pocos datos sobre el riesgo fetal en humanos, se sabe que los bisfosfonatos causan daños fetales en los animales, y los datos en animales revelan que la incorporación de bisfosfonatos al hueso fetal es mayor que la incorporación al hueso materno.

En un estudio en ratas lactantes se demostró que el pamidronato pasaba a la leche materna.

#### Carcinogenicidad:

En los estudios del poder cancerígeno con la administración oral a roedores, se constató que el pamidronato carecía de poder cancerígeno

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

- **Nuevas reacciones adversas**

#### Resumen de perfil toxicológico

Las reacciones adversas de Aredia son usualmente leves y pasajeras. Las reacciones adversas más frecuentes son la hipocalcemia asintomática y la fiebre (aumento de la temperatura corporal de 1°C a 2°C), generalmente se manifiestan durante las primeras cuarenta y ocho horas de la infusión. La fiebre suele ceder espontáneamente y no requiere tratamiento.

Muchas de estas reacciones pueden guardar relación con la enfermedad subyacente.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por

orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Asimismo, la categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas

#### Actualización de las Reacciones adversas:

Tabla 2: actualización de reacciones del sistema inmune, del sistema nervioso, desordenes cardiacos, gastrointestinales, musculo esqueléticos, generales.

Tabla 2 Reacciones adversas

|   |   |
|---|---|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                              |   |
| Muy raro:   | Reactivación del herpes simple, reactivación del herpes zóster  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>          |   |
| Frecuente:  | Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia, leucocitopenia   |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>                       |   |
| Infrecuente:  | Reacciones alérgicas, incluidas las reacciones anafilactoides, broncoespasmo, disnea, edema de Quincke (angioedema)           |
| Muy raro:   | Choque anafiláctico   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>             |   |
| Muy frecuente:  | Hipocalcemia, hipofosfemia  |
| Frecuente:  | Hipopotasemia, hipomagnesemia   |
| Muy raro:   | Hiperpotasemia, hipernatremia   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                          |   |
| Frecuente:  | Hipocalcemia sintomática (tétanos, parestesia), cefalea, insomnio, somnolencia  |
| Infrecuente:  | Convulsiones, letargo, agitación, mareos  |
| Muy raro:   | Estado confusional, alucinaciones visuales  |
| <b>Trastornos oculares</b>                                      |   |
| Frecuente:  | Conjuntivitis   |
| Infrecuente:  | Uveítis (iritis, iridociclitis)   |
| Muy raro:   | Escleritis, epiescleritis, xantopsia  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                     |   |
| Frecuente:  | Fibrilación auricular   |
| Muy raro:   | Insuficiencia ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), insuficiencia cardíaca congestiva (edema) debido a hipervolemia |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                    |   |
| Frecuente:  | Hipertensión  |
| Infrecuente:  | Hipotensión   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                            |   |
| Frecuente:  | Náuseas, vómitos, disminución del apetito, abdominalgia, diarrea, estreñimiento, gastritis                                    |
| Infrecuente:  | Dispepsia   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>            |   |
| Frecuente:  | Exantema  |
| Infrecuente:  | Prurito   |
| <b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b> |   |
| Frecuente:  | Ostealgia pasajera, artralgia, mialgia, dolor generalizado  |
| Infrecuente:  | Calambres musculares  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                           |   |
| Infrecuente:  | Insuficiencia renal aguda   |
| Raro:   | Glomeruloesclerosis focal segmentaria, incluida la variedad colapsante, síndrome nefrótico                                    |
| Muy raro:   | Deterioro de la nefropatía existente, hematuria   |

| <b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b> |   |
|---|---|
| Muy frecuente:  | Pirexia y enfermedad seudogripal, a veces con malestar general, escalofríos, fatiga y crisis vasomotoras    |
| Frecuente:  | Reacciones en el sitio de la infusión (dolor, rubefacción, hinchazón, induración, flebitis, tromboflebitis) |
| <b>Pruebas complementarias</b>  |   |
| Frecuente:  | Aumento de creatinina en sangre   |
| Infrecuente:  | Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de urea en sangre                                  |

### **Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):**

Desde la comercialización de Aredia se han comunicado las reacciones adversas que se detallan a continuación mediante notificaciones espontáneas y casos publicados. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida) ni establecer una relación causal con el medicamento administrado. Las reacciones adversas se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad.

#### **Trastornos Oculares: Inflamación orbitaria**

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: síndrome de dificultad respiratoria aguda (también conocido como síndrome de diestres respiratorio adulto o ARDS) neumopatía intersticial.**

**Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: dolor óseo, articular o muscular intenso y a veces incapacitante, osteonecrosis de la mandíbula (OMN). Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocanterea y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos (reacción adversa de la clase farmacológica), incluido Aredia.**

**Trastornos renales y Urinarios: trastornos tubulares renales, nefritis túbulo-intersticial y glomérulo-nefropatía**

**Descripción de reacciones adversas específicas (características de esta clase de fármacos):**

**Fibrilación auricular: En un ensayo clínico, cuando se compararon los efectos del ácido zoledrónico (4mg) con los del pamidronato (90 mg), el número de acontecimientos adversos de fibrilación auricular fue mayor en el grupo del pamidronato (12/556, 2,2%) que en el del ácido zoledrónico (3/563, 0.5%). En unos**

pocos estudios con otros bifosfonatos también se han comunicado casos aislados de una mayor frecuencia de fibrilación auricular de los estudios aislados con algunos bisfosfonatos, como Aredia.

**Osteonecrosis de mandíbula:** se han notificado casos de osteonecrosis (sobre todo de las mandíbulas), principalmente en enfermos de cáncer tratados con bisfosfonatos, como Aredia.

Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, como osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes oncológicos que habían sido objeto de extracciones dentales u otras intervenciones odontológicas. Las osteonecrosis de las mandíbulas comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, un diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p.ej.: quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comorbidos (p.ej.: anemia, coagulopatias, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar la intervención quirúrgica odontológica, pues la recuperación puede ser lenta. Los datos indican una mayor frecuencia de notificaciones de ONM en ciertos tipos de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

**Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:**

Puede haber riesgo de daño fetal (p. ej.: anomalías óseas) si una mujer se queda embarazada tras haber recibido un ciclo terapéutico con bisfosfonatos. No se ha constatado cómo influyen ciertas variables, como el tiempo transcurrido desde el cese del tratamiento con bisfosfonatos hasta la concepción, el bisfosfonato empleado en cada caso o la vía de administración (intravenosa u oral), en este riesgo.

**Fecundidad:**

No hay información disponible sobre los efectos de Aredia en la fecundidad humana. El pamidronato oral no afectó la función reproductora en general ni la fecundidad de las ratas.

**Actualización del apartado:**

**Toxicidad para la función reproductora:**

El pamidronato no perjudicó la función reproductora de las ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de 150 mg/kg al día como máximo, aunque se observaron partos prolongados y anómalos. Los estudios de administración de bolos intravenosos a ratas y conejos indicaron que el pamidronato produce

toxicidad materna y efectos embriofetales cuando se administra durante la organogénesis en dosis de 0,6 a 8,3 veces superiores a la mayor dosis humana que se recomienda para la infusión intravenosa única. Se ha visto que el pamidronato puede atravesar la placenta de las ratas y la administración oral e intravenosa ha producido acentuados efectos maternos, así como embriofetales no teratógenos en las ratas y los conejos, tales como un parto excesivamente largo, que provocaron distocia o anomalías óseas en el feto. Los efectos maternos adversos se asociaban a hipocalcemia inducida por el fármaco y es posible que esta fuera su causa. No se observaron efectos teratógenos claros. Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea y de allí se liberan lentamente durante semanas o años. El grado de incorporación de bisfosfonato al hueso adulto y, por consiguiente, la cantidad de bisfosfonato disponible para reingresar en la circulación general, es directamente proporcional a la dosis total y al tiempo de uso del bisfosfonato. Aunque se tienen muy pocos datos sobre el riesgo fetal en humanos, se sabe que los bisfosfonatos causan daños fetales en los animales, y los datos en animales revelan que la incorporación de bisfosfonatos al hueso fetal es mayor que la incorporación al hueso materno. En un estudio en ratas lactantes se demostró que el pamidronato pasaba a la leche materna.

#### Carcinogenicidad:

En los estudios del poder cancerígeno con la administración oral a roedores, se constató que el pamidronato carecía de poder cancerígeno

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 13 de febrero de 2015 y la declaración sucinta versión 2.0 del 13 de febrero de 2015.

#### 3.4.11. CEFEPIME 1 g

Expediente : 19963653  
Radicado : 2015035521  
Fecha : 2015/03/24  
Interesado : Farmalogica S.A.

Composición: Cada vial contiene 1000 mg de cefepime clorhidrato con arginina equivalente a 983 mg de cefepime base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por bacterias susceptibles tanto gram-positivas como gram-negativas incluyendo seudomonas resistentes. Infecciones respiratorias bajas incluyendo neumonías y bronquitis. Infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario, infecciones de piel y anexos, infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis e infecciones biliares, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones en pacientes neutropenicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia menores de 6 años de edad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de Contraindicaciones, precauciones o advertencias para el producto de la referencia.

-Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia, menores de dos meses de edad. La aparición de cualquier manifestación alérgica exige la interrupción del tratamiento. La colitis seudomembranosa ha sido reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo la cefepima, por lo cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento. No atraviesa barrera hematoencefálica. Niños menores de dos meses

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

### 3.4.12. OLMETEC HCT 20/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS OLMETEC HCT 40/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954949/19954951  
Radicado : 2013139405/2014148854  
Fecha : 2014/11/13  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014007410, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.4.9., en el sentido de indicar que no se encontró un número suficiente de casos robustos en la base de datos de seguridad para proponer un cambio tanto en el texto de las Precauciones y Advertencias, como en la Información para Prescribir disponible en este momento. Adicionalmente en la sección de embarazo, la información está disponible para la combinación de productos (olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida) y no para el principio activo aislado olmesartan. Lo anterior teniendo en cuenta que la advertencia para un principio activo aislado podría resultar en la potencial duplicación de datos y malentendidos para los prescriptores y pacientes. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de septiembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente activo o inactivo de la tableta o que son hipersensibles a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria por el componente Hidroclorotiazida.

Las pacientes que quedan embarazadas deben suspender el uso de Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida lo antes posible, a menos que no se pueda encontrar una alternativa de un fármaco que actúe en el sistema renina-angiotensina

No co-administrar aliskireno con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal:

En pacientes con sistema renina-angiotensina activado, como los que tienen deficiencia de volumen y/o sal (p. ej., quienes reciben dosis altas de diuréticos), puede haber hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida.

Alteración de la función renal:

En pacientes cuya función renal depende sobre todo de la actividad del sistema reninaangiotensina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se relaciona con azotemia, oliguria o raras veces, insuficiencia renal aguda.

Hay un mayor riesgo de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis arterial renal bilateral (o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional) se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina.

No se recomiendan los diuréticos tiazídicos cuando hay enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden desencadenar azotemia.

Enteropatía tipo esprúe:

Se ha informado de diarrea severa, crónica con pérdida de peso sustancial en pacientes que toman Olmesartan Medoxomil, meses o años después del inicio del medicamento. Las biopsias intestinales de los pacientes a menudo demostraron atrofia vellositaria. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con Olmesartan Medoxomil, descarte otras etiologías. Considere interrumpir Medoxomil-hidroclorotiazida en casos donde no se identifique otra etiología.

Insuficiencia hepática:

Las alteraciones menores en el equilibrio de líquido y electrólitos durante el tratamiento con tiazidas pueden desencadenar el coma hepático en pacientes con disfunción hepática o enfermedad hepática progresiva.

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con este antecedente.

#### Lupus eritematoso sistémico:

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

#### Litio:

No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos

#### Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Es probable que en pacientes diabéticos sea necesario hacer ajustes en la insulina o agentes hipoglicémicos orales. La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante el tratamiento con tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se relaciona con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Es posible que haya hiperuricemia o se desencadene un cuadro franco de gota en algunos sujetos que reciben terapias con tiazidas.

#### Desequilibrio electrolítico:

Como en cualquier paciente que recibe tratamiento diurético, se deben medir los electrólitos séricos a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de líquidos y electrólitos (incluida hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos o síntomas de advertencia del desequilibrio de líquido o electrólitos incluyen sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómito.

El uso de diuréticos tiazídicos puede causar hipopotasemia, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, en los que presentan diuresis enérgica, en pacientes con ingesta oral insuficiente de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés).

Por lo general, la deficiencia de cloro es leve y no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento intermitente y ligero de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos en el metabolismo del calcio.

La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Está demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede causar hipomagnesemia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en las Advertencias del producto lo relacionado con el riesgo de miopía aguda y glaucoma de ángulo de acuerdo con el concepto del numeral 3.6.2. de la presente Acta.

### 3.4.13. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082  
Radicado : 2013151254  
Fecha : 2013/12/18  
Interesado : Medi-Radiopharma Ltda.

Composición: Cada vial contiene tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu (i)- tetrafluoroborato 0,12 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión concepto de las advertencias y precauciones reportadas por FDA para el producto Cardio-spect (Tecnecio 99 sestamibi):

Advertencias y precauciones según FDA para Tecnecio 99 sestamibi:

Los pacientes con enfermedad cardiaca o sospecha deben ser monitoreados continuamente y contar con procedimientos médicos aceptados y seguros. No es frecuente que ocurra muerte entre las 4-24 horas posterior al uso de Tecnecio 99 sestamibi, lo cual se asocia a pruebas de estrés cardiovascular.

La inducción farmacológica de estrés cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstricción y eventos cerebrovasculares.

Tecnecio 99 sestamibi esta raramente asociado con alergia severa aguda y reacciones anafilácticas de angioedema y urticaria generalizada. En algunos pacientes los síntomas alérgicos se desarrollan durante la segunda inyección de cardio spect.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre la información de seguridad para los productos con principio activo Tecnecio 99 sestamibi.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

#### 3.5.1 DUSPATALIN 135 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20090751  
 Radicado : 2015063817  
 Fecha : 2015/05/22  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene Mebeverina clorhidrato 135 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático del Síndrome de Intestino Irritable

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquier componente del producto, pacientes con porfiria.

Precauciones y advertencias: ocasionalmente el producto puede producir vertigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria. Antes de su uso debe descartarse abdomen agudo quirúrgico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora:

- Cambio de condición de venta a Venta libre

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta para el producto de la referencia, así:

**De:** Con fórmula médica

**A:** Sin fórmula médica

Adicionalmente, la Sala considera que las indicaciones para todos los productos con marca comercial Duspatalin, deben unificarse quedando así:

**Indicación:** Tratamiento sintomático del espasmo intestinal

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. VIMIZIM® 1mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20077347

Radicado :

2014061138/2014135768/2015003719/2015056005/2015056760/2015061788

Fecha : 2015/05/06

Interesado : Biomarin Colombia Ltda

Fabricante : Biomarin Pharmaceutical INC

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente al Artículo segundo de la Resolución No. 2015011784, generada por concepto emitido mediante Acta No. 02

de 2015, numeral 3.1.1.3., lo anterior para que se declare el principio activo elosulfasa alfa como nueva entidad química.

**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. XIGDUO® XR 5 mg/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS (DAPAGLIFLOZINA y METFORMINA HCl de LIBERACIÓN PROLONGADA)  
XIGDUO® XR 10 mg/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS (DAPAGLIFLOZINA y METFORMINA HCl de LIBERACIÓN PROLONGADA)**

Expediente : 20082695  
Radicado : 2014121460/2015052153  
Fecha : 2015/04/28  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.  
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

El interesado presenta recurso de reposición frente al Artículo primero, en lo relacionado con las indicaciones y el Artículo tercero donde se niega la protección de datos de la Resolución No. 2015013714, generada por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.4.5.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que recomendó el principio activo Dapagliflozina como nueva entidad química en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.1.1.

En cuanto a las indicaciones la Sala considera que deben quedar así:

**Indicaciones:** Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico

En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola

**En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.**

**En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados.**

### 3.8.3. INSULINA GLARGINA

Expediente : 20070221  
 Radicado : 2013139658/2015044707/2014109336/2014056451  
 Fecha : 2015/04/14  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A  
 Fabricante : Gan & Lee Pharmaceuticals

Composición: Cada mL de solución Inyectable contiene 100.00 U.I. Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Diabetes Mellitus en la cual se requiere tratamiento con Insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia.  
 Pacientes sensibles a insulina glargina o a otros excipientes de la inyección.

Precauciones: No mezcle la inyección de insulina glargina con otra insulina o diluyente, asegúrese de que ninguna otra sustancia en el interior de la jeringa antes de su uso.

La acción prolongada de la insulina glargina está relacionada con la velocidad de liberación de la insulina después de la inyección subcutánea. Puede ocurrir Hipoglucemia severa en el caso de la inyección intravenosa de dosis subcutánea. No inyectar insulina glargina por vía intravenosa.

La inyección de insulina glargina no se puede administrar para el tratamiento de la diabetes cetoacida. Se recomienda la inyección intravenosa de insulina de acción corta o análogo de insulina de acción rápida.

La dosis de insulina del paciente con insuficiencia renal se puede reducir debido al lento metabolismo de la insulina.

La dosis de insulina de los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser reducida debido a la menor capacidad de gluconeogénesis y lento el metabolismo de la insulina.

Cualquier cambio a otro tipo de insulina debe estar sujeto a los consejos del médico. Si cambia la concentración, marca y tipo (insulina animal, insulina humana, análogo de insulina humana) y/o fabricación de proceso de cambio, la dosis debe ser ajustada.

Enfermedades combinadas, en particular en infecciones, siempre resulta en aumento de la dosis de insulina.

La alimentación o irregular: Gran cantidad de ejercicio pueden provocar hipoglucemia, que puede disminuir la atención y la reacción de los pacientes, lo que puede ser peligroso para los pacientes al hacer actividades importantes (como el funcionamiento de la máquina o de conducción de automóviles), especialmente para los pacientes con incidencia de hipoglucemia asintomática y pacientes con incidencia de hipoglucemias frecuentes. La incidencia de la hipoglucemia generalmente se relaciona con la forma de dosificación y la dosis de insulina, que puede variar con el cambio de plan terapéutico. La insulina glargina proporciona insulina basal estable, por lo que se puede predecir que la reacción de hipoglucemia es rara; ensayos clínicos han demostrado que, en comparación con NPH, la insulina glargina tiene una menor incidencia de hipoglucemia.

Se debe tener precaución especial y monitorización de la glucosa sanguínea, principalmente en pacientes en los cuales los acontecimientos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro, así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser.

El síntoma de advertencia de hipoglucemia algunos pacientes puede cambiar enmascarando o no el cambio, por lo tanto, se tiene que supervisar estrechamente el nivel de glucosa en la sangre y ajustar la dosis de insulina cuando sea necesario con el fin de reducir el riesgo de aparición de la complicación de la diabetes.

Igual que otro tipo de insulinas, este producto es una hormona peptídica y no se recomienda para los atletas.

Advertencias: Uso en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia: No hay resultados de investigación sistemática para el uso de este producto en mujeres embarazadas. Para pacientes con diabetes que estén en embarazo o planean quedar

embarazo se sugieren mantener un buen control del metabolismo en todo el período de embarazo y vigilar de cerca el nivel de glucosa en sangre. La dosis de insulina en el periodo de gestación se puede reducir durante los tres primeros meses y se incrementa durante el segundo y tercer trimestre.

La dosis de insulina después del parto puede reducirse rápidamente, por lo tanto, necesita ser ajustada y durante la dieta de lactancia para reducir el riesgo de hiperglucemia, se debe vigilar simultánea y cuidadosamente el nivel de glucosa en sangre.

Uso en niños: La seguridad y la eficacia de la insulina glargina en pacientes pediátricos diabéticos necesita ser evaluadas debido a la limitada experiencia.

Uso en ancianos: La dosis de insulina puede reducirse en pacientes diabéticos mayores de edad debido a la insuficiencia renal progresiva.

Reacciones adversas: Hipoglucemia: La hipoglucemia ocurre si se selecciona erróneamente la forma de dosificación de insulina, administración alta y/o el control de la dieta no está en armonía con el ejercicio.

Lipodistrofia: Si el sitio de inyección no se utiliza alternativamente, puede producirse atrofia o hiperplasia de lípidos grasa.

Reacciones alérgicas: Reacciones alérgicas locales pueden ocurrir en el sitio de la inyección cuando se emplea terapia de insulina, tales como enrojecimiento, dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación; todas estas reacciones son siempre leves y temporales y desaparecerán en el tratamiento continuo.

Reacciones alérgicas sistémicas puede ocurrir de manera poco común, pero puede poner en peligro la vida del paciente.

Visión: Alteraciones temporales de la visión pueden ocurrir cuando el control de la glucosa en sangre presenta cambios obvios. Cambios patológicos de la retina de diabéticos pueden presentar deterioro temporal debido a la mejora rápida de control de glucosa en la sangre causada por el tratamiento intensivo con insulina.

Cuando se produce hipoglucemia grave, puede pasar amaurosis fugaz con los pacientes que presenten cambios patológicos proliferativos de la retina, especialmente aquellos que no han aceptado el tratamiento de coagulación con láser. Sin embargo, la

mejora a largo plazo del control de la glucosa en sangre puede reducir el riesgo del proceso patológico de la retina diabética.

Otras reacciones: El tratamiento con insulina puede inducir la producción de anticuerpos de insulina. Los anticuerpos que tienen reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina aparecen en la misma frecuencia que en el tratamiento de NPH y tratamiento de la insulina glargina. Debido a la existencia de los anticuerpos de insulina antes mencionados en casos raros, se sugiere para ajustar la dosis de insulina con el fin de corregir la tendencia de la hiperglucemia o hipoglucemia.

Es raro la retención de sodio y la formación de edema en el tratamiento con insulina, pero se debe prestar atención cuando el tratamiento con insulina es intensivo.

Dosificación y grupo etario: El producto contiene como activo insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Por tal motivo debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 6 años con Diabetes Mellitus Tipo II.

Vía de administración: Subcutanea

Interacciones: Muchos medicamentos afectan el metabolismo de la glucosa, por lo que la dosis de insulina se debe ajustar en consecuencia.

La dosis de insulina se puede aumentar para aquellos pacientes que están tomando agentes que incrementan la glucosa en la sangre como anticonceptivos orales, corticoides y sustitutos de las hormonas tiroideas.

La dosis de insulina en diabéticos puede ser reducido para aquellos que están tomando agentes que disminuyen la glucosa en la sangre, como antidiabéticos orales, salicilatos (aspirina), antibióticos de sulfonamida y algunos antidepresivos. En tal caso, los pacientes deben consultar a su médico sobre los medicamentos que están tomando.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015009890 conforme a lo siguiente:

- Por medio de Auto No. 2014002833 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.3.
- Mediante radicado 2014055155, se presento solicitud de aplazamiento para la contestación del Auto No. 2014002833
- Con radicado 2014056451 se presento alcance al radicado 2014055155 allegando la caracterización fisicoquímica del activo, traducción de la información farmacológica y protocolo del estudio de inmunogenicidad. Igualmente se reitera la solicitud de aplazamiento para completar los estudios de inmunogenicidad.
- Por medio de radicado No. 2014109336, se presento nuevo alcance al radicado 2014055155, mediante el cual se presentan los estudios de inmunogenicidad para demostrar la la eficacia y seguridad del producto de acuerdo a lo solicitado en el auto No. 2014002833, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.3.

Lo anterior para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

### 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

**3.9.01.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079976 del 24 de junio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.02.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079850 del 24 de junio de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical Para el producto Ubiquinol liposomal 80 mg/10 ml y Riboflavina vitamina b2 343 mg /1 g.

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y formula médica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente y los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados. Se recomienda corregir la forma farmacéutica y los nombres comerciales de los productos.

**3.9.03.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015080109 del 24 de junio de 2015 allegado por Vitalchem Para el producto Ataluren 250 mg y Ataluren 1000 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular y se requiere mantener la monitorización de la función hepática y renal con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007).

**3.9.04.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079852 del 24 de junio de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical Para los productos Cito q Ubiquinol liposomal 80 mg/10 ml y Riboflavina micro encapsulada botella x 100g.

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y formula médica legible, institucional y

actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente y los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados. Se recomienda corregir la forma farmacéutica, la cantidad y los nombres comerciales de los productos.

**3.9.05.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079225 del 23 de junio de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical Para los productos cianocobalamina vitamina b 12, clorhidrato de tiamina (vitamina b1) clorhidrato de piridoxina 8 (vitamina b 6).

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica y formula medica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente, la indicación y la evidencia científica que respalda el uso del medicamento solicitado. Además, aclarar la razón por la cual no se usan los medicamentos incluidos en el POS con los principios activos solicitados, o combinaciones disponibles en el mercado colombiano como el producto con Registro INVIMA RSM-Exp20090010146.

**3.9.06.** El 26 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079854 del 24 de junio de 2015 allegado por Global service Pharmaceutical Para los productos beta – Alanina, L-leucina, isoleucina.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la indicación del aminoácido modificado Beta-Alanina, y debe allegar evidencia científica robusta (Ensayos clínicos) sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos solicitados en este caso particular.

**3.9.07.** El 30 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077142 del 18 de Junio de 2015 allegado por Al Pharma S.A. Para el producto Melphalan x 50 mg inyectable.

**CONCEPTO. De acuerdo con los soportes, el producto MELFALAN inyectable x 50 mg continua en calidad de desabastecimiento y en el listado de medicamentos vitales no disponibles. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificada la importación por no disponibilidad del medicamento y que se debe dar cumplimiento a lo estipulado en la circular 100-00022 del 2013 en lo referente a manejo de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente.**

**3.9.08.** El 30 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 25 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067638 del 29 de Mayo de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Nitisinone (Orfandi®)

**CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.**

**3.9.09.** El 01 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora interpone recurso de reposición mediante radicado de correspondencia 15063013 el 19 de Junio de 2015, frente al concepto técnico de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015066278 del 27 de mayo de 2015 allegado por Vitalchem Laboratorios de Colombia S.A para el producto Isoproterenol 2 mg/ml.

**CONCEPTO. Se confirma el concepto de no autorizar la importación del producto ISOPROTERENOL en la presentación de 2 mg/mL:**

**-Por cuanto no existen estudios de seguridad y eficacia de la concentración solicitada, en el sentido que la nueva presentación no está incluida en norma**

farmacológica y no sustenta que se trate de una presentación indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente, ni se trata de una baja disponibilidad.

**-El producto solicitado no cumple con la definición de Medicamento Vital No Disponible, de acuerdo con lo establecido por el Decreto 481 de 2004**

**3.9.10.** El 01 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el día 12 de Agosto de 2015, correspondiente al radicado 2015058905 del de junio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.AS. Para el producto Ubiquinol Liposomal 100 mg/ml.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto que describe haber utilizado ni la evidencia científica que respalda el uso del medicamento solicitado, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.11.** El 01 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015080754 del 25 de junio de 2015 allegado por Aruna Asesores BR Pharma International para el producto Lomitapide (Juxtapid) 5 mg

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los medicamentos previamente utilizados con el paciente (diferentes a la Rosuvastatina y el Ezetimibe), disponibles en el mercado colombiano como Colestiramina, Ácido omega 3 u otras estatinas, su tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos.

**3.9.12.** El 01 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 25 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015063648 del 25 de Mayo de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sotatol

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

**3.9.13.** El 01 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 25 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065292 del 26 de Mayo de 2015 allegado por H.B. Human Bioscience S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada (Peg Aspargase)

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en este caso en particular

**3.9.14.** El 30 de Junio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015072795 del 09 de junio de 2015 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto Fenilbutirato de Sodio (PHEBURANE) + Mezcla de aminoácidos esenciales enriquecida con Cistina y Tirosina sin grasas para niños menores de un año (URCMed A).

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la solicitud de la Mezcla de aminoácidos esenciales enriquecida con Cistina y Tirosina sin grasas para niños menores de un año, el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico

tratante donde se describan los paraclínicos que confirmen el diagnóstico clínico, el estado actual del paciente, los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del medicamento previamente autorizado con radicado 2014136959 y su respectiva tolerancia, que justifiquen su continuidad. Además, debe aclarar si el producto solicitado es URCMed A lata x 500 g o URCMed A formula lata x 400g, y en caso de que sea este último, la razón del cambio de medicamento. En cuanto a la solicitud del Fenilbutirato, es un medicamento incluido en el listado de Medicamentos vitales no disponibles y por lo tanto, la Dirección de Operaciones puede dar curso a la misma. Se recomienda corregir formulas y solicitud expresa en cuanto a cantidad y forma farmacéutica de los productos solicitados.

**3.9.15.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de correspondencia 15066107 el 26 de 06 de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015069151 del 02 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S para el producto Kyprolis 60 mg /vial polvo liofilizado.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

**3.9.16.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015081516 del 26 de Junio de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S para el producto inhibidor c1 esterasa recombinante.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico, los paraclínicos con que se descartaron demás impresiones diagnósticas, antecedentes familiares y

**personales completos, resultados clínicos y paraclínicos del uso del Inhibidor C1 esterasa que se autorizó y cuál es el plan de seguimiento y metas terapéuticas.**

**3.9.17.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015081517 del 26 de Junio de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S para el producto inhibidor c1 esterasa recombinante.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico, antecedentes familiares y personales completos, resultados clínicos y paraclínicos del uso del Inhibidor C1 esterasa que se ha autorizado a la empresa Cytobioteck S.A.S y cuál es el plan de seguimiento y metas terapéuticas.

**3.9.18.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015082300 del 30 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.19.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015082293 del 30 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

**interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa y adjunten la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.**

**3.9.20.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 30 de Junio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015054742 del 04 de Mayo de 2015 allegado por Rridi Pharma S.A.S. para el producto Piridostigmina x 60 mg (Mestinón® x 60 mg), Piridostigmina x 80 mg (Mestinón® x 80 mg)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento Piridostigmina x 180 mg en este caso en particular. En el país se encuentra disponible el producto MESTINON® x 60 mg con registro sanitario INVIMA vigente, luego esta concentración no clasifica como Vital No disponible.

**3.9.21.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015081577 del 26 de Junio de 2015 allegado por Strennuus Marketing Para el producto Anagrelide 0,5 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.22.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015080593 del 25 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Anagrelide (Xagrid®) (consultar el producto)

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los hallazgos clínicos al examen físico, cuál ha sido el monitoreo del paciente de los posibles riesgos de eventos adversos asociados al uso del medicamento autorizado, cuál es el plan de manejo del riesgo de insuficiencia renal dados los hallazgos en los paracrínicos, la tolerabilidad general y los beneficios clínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

**3.9.23.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077119 del 18 de Junio de 2015 allegado por Laboratorios Biopas S.A. Para el producto Fibronogeno Humano Coagulable Clofact 1,5g/100 Ml.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar

- Historia clínica actualizada, legible e institucional, realizada por el médico tratante
- Precisar a qué lote corresponde el producto, dado el concepto de la Resolución 2014008106 (condiciones de almacenamiento de acuerdo a estudios de estabilidad)
- Adjuntar copia legible de documento de identidad de la paciente
- Plan de monitoreo de la paciente frente a las reacciones adversas

**3.9.24.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015081514 del 26 de Junio de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S para el producto inhibidor c1 esterasa recombinante.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico, los paraclínicos con que se descartaron demás impresiones diagnósticas, antecedentes familiares y personales completos y cuál es el plan de seguimiento y metas terapéuticas

**3.9.25.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015083172 del 26 de Junio de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S para el producto Carfilzomib.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

**3.9.26.** El 02 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015082307 del 30 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 ui. Polvo liofilizado.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa y adjunten la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

**3.9.27.** El 03 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 02 de Julio de 2015, solicita

emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015055145 del 08 de Mayo de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Fidaxomicina.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar los paraclínicos actualizados que confirmen la persistencia de infección por *Clostridium difficile* (PCR para *Clostridium difficile*), por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

**3.9.28.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084082 del 04 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Vitamina D3 4000 UI frasco por 90 cápsulas. 1 frasco para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.29.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084085 del 04 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Vitamina D3 4000 UI frasco por 90 cápsulas. 1 frasco para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en

**éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.**

**3.9.30.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084076 del 04 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Vitamina D3 4000 UI frasco por 90 cápsulas. 2 frascos para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.31.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084786 del 04 de Julio de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. para el producto Carfilzomib 60mg/vial polvo liofilizado. 36 viales para paciente específico.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

**3.9.32.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015085495 del 04 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto L -Triyodotironina Equivalente a Liotironina 25 mcg, frasco por 100 tabletas. 6 frascos para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere ampliación de la información de los beneficios obtenidos por la paciente con el uso del medicamento autorizado. (Clínicos y paraclínicos).

**3.9.33.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015081515 del 04 de Julio de 2015 allegado por Cytobioteck S.A.S. para el producto Inhibidor C1 Esterasa Recombinante / Conestat Alfa 2100 unidades, 96 viales para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico, antecedentes familiares y personales completos, resultados clínicos y paraclínicos del uso del Inhibidor C1 esterasa que se autorizó y cuál es el plan de seguimiento y metas terapéuticas. Frente a que se trata de una orden judicial, se debe dar cumplimiento a la orden impartida por el señor juez.

**3.9.34.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015081569 del 04 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80mg/10mL 18 cajas para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el diagnóstico, el estado actual del paciente y los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto que describe haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso del medicamento solicitado. Además, se considera que el interesado debe aclarar la razón de esta nueva solicitud, ya que el 27/04/2015 le fue aprobado al paciente 54 cajas del producto solicitado para un periodo de 6 meses.

**3.9.35.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015082295 del 04 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Cloruro de potasio 1500mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular. Se recomienda para un periodo de seis meses que permita verificar resultados clínicos y paraclínicos del uso del medicamento para la patología de la paciente.

**3.9.36.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015083723 del 04 de Julio de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anakinra solución inyectable 100mg/0,67mL,

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre:

1- Fecha estimada de inicio del tratamiento que le fue autorizado por 84 días. 2- Cuáles son las metas terapéuticas. 3- Cómo realizaran el monitoreo de la detección temprana de las reacciones adversas que puedan asociarse al uso de este medicamento 4- adjuntar documento de identidad vigente para la edad. Se recuerda que para la solicitud de continuidad del tratamiento deben reportar resultados clínicos y paraclínicos obtenidos.

**3.9.37.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084789 del 04 de Julio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80mg/10mL 30 cajas, Creatina monohidrato 1,5mg/15mL 24 botellas.

**CONCEPTO.** Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los paraclínicos que confirman el diagnóstico anotado, corregir la cantidad y revisar el periodo de tratamiento de los medicamentos solicitados en la historia clínica, formulas médicas y solicitud expresa, y anexar la evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto solicitado.

**3.9.38.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084529 del 04 de Julio de 2015 allegado por Human Bioscience S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI. Polvo liofilizado.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.39.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015084089 del 04 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Vitamina D3 4000 UI frasco por 90 cápsulas. 1 frasco para paciente específico.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.40.** El 07 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015083718 del 02 de Julio de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Clofazime 100 mg cap.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante y del concepto del CERCET, donde se describa el análisis de los manejos que ha recibido la paciente, las conclusiones y clasificación de la resistencia a los medicamentos. Revisar cantidad ordenada que corresponde para tres meses

**3.9.41.** El 08 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015085549 del 04 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Vitamina D3 4000 UI frasco por 90 cápsulas.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.42.** El 08 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086396 del 04 de Julio de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorubicina Liposomal 2mg/mL concentrado para solución.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que

**soporte el no uso de los medicamentos disponibles en el país: VINBLASTINA, INTERFERON ALFA-2B, INTERFERON ALFA-2A, DOCETAXEL, DACTINOMICINA.**

**3.9.43.** El 08 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086393 del 04 de Julio de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorubicina Liposomal 2mg/mL concentrado para solución.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que soporte el no uso de los medicamentos disponibles en el país: VINBLASTINA, INTERFERON ALFA-2B, INTERFERON ALFA-2A, DOCETAXEL, DACTINOMICINA.

**3.9.44.** El 08 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086392 del 04 de Julio de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada Peg-Aspargase®

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificada la continuidad de tratamiento en este caso en particular. Se precisa que se requiere dar cumplimiento a lo establecido en el programa nacional de Farmacovigilancia. (Resolución 1403/2007)

**3.9.45.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015087141 del 08 de Julio de 2015 allegado por Aruna Asesores / Br Pharma international S.A.S Para el producto Lomitapide (Juxtapid®).

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, se evidencia adecuada respuesta con el uso del producto solicitado y plan de monitoreo de la función hepática, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

**Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere que reporten el seguimiento realizado (Incluye Riesgo cardiovascular y hepático)**

**3.9.46.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086762 del 08 de Julio de 2015 allegado por Salir de Colombia. S.A. Para el producto Rotop- Nanohsa 500 microgramos (albumina humana nano coloidal).

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información sobre cuáles son los beneficios de una concentración de 500 µg/vial frente a la concentración de 10000 µg/vial (1 mg/vial) que se encuentra en norma farmacológica y en el listado de Medicamentos Vitales no disponibles acta 08/2015. Adicionalmente recordar que las nuevas concentraciones deben ser sometidas a evaluación farmacológica para su inclusión en normas farmacológicas (Decreto 677/1995: Medicamento nuevo) ver **GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA PARA MEDICAMENTO NUEVO Y PRODUCTO NUEVO –SEMPB** <https://www.invima.gov.co/images/stories/formatotramite/ASS-RSA-GU042.pdf>

**3.9.47.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015087116 del 09 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. S.A. Para el producto Vitamina D3 Cap 4000 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.48.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086282 del 07 de Julio de 2015 allegado por Acopel. Para el producto Ibrutinib 140 mg cap.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.49.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086384 del 07 de Julio de 2015 allegado por Acopel. Para el producto Metreleptin 11.3 mg x vial.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la siguiente información:

- Resultados de los estudios de genética
- Resultados de paraclínicos (incluye estudios de actual función hepática)
- Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan en forma explícita los tratamientos que ha recibido el paciente (incluye manejo nutricional)
- Plan de monitorización de los riesgos asociados al uso del medicamento solicitado
- Qué otros estudios se han realizado para demostrar la seguridad y eficacia del medicamento solicitado para este tipo de patología

**3.9.50.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088639 del 10 de Julio de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Daklinza (Daclatasvir) tab / Sunpreva (Asunaprevir)

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas en el mercado para el manejo de la patología en este

**caso, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.**

**3.9.51.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088169 del 10 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Vitamina D3 CAP 4000 UI

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.52.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088166 del 10 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Vitamina D3 4000 UI

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.53.** El 13 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015088170 del 10 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Vitamina D3 4000 UI

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.54.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015087731 del 09 de Julio de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S. Para el producto Carfilzomib (KYPROLIS®) 60 mg/vial.

**Concepto.** Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

**3.9.55.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088082 del 10 de julio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.. Para el producto Pomalidomida 4 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información clínica y científica, acerca de todos los medicamentos administrados a la paciente (desglosar siglas, precisar fechas), describir los resultados del uso del Bortezomib + lenalidomida + Dexametasona. Además el periodo en que la paciente recibió el Carfilzomib y resultados.

**3.9.56.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088636 del 10 de Julio de 2015 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Daclatasvir 60 mg. Asunaprevir 100 mg.

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas en el mercado para el manejo de la patología en este caso, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

**3.9.57.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088172 del 10 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto vitamina D3 4000 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Medicamentos con registro sanitario vigente), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se recuerda que en éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

**3.9.58.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088699 del 10 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing Pharmaceutical Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente, la tolerabilidad y los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del medicamento que describe haber utilizado.

**3.9.59.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088691 del 10 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing Pharmaceutical Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se adjunte la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

**3.9.60.** El 14 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086875 del 08 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing Pharmaceutical Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente, los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del medicamento que describe haber utilizado, el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa, y adjunten la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

**3.9.61.** El 15 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015052232 del 14 de Julio de 2015 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto Dieta Libre de fenilina y tirosina con LC PUFA.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del

**producto solicitado en este caso particular y recuerda que se encuentra dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles actualizado a Mayo de 2015 como Dieta libre de fenilalanina y tirosina.**

**3.9.62.** El 17 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015059530 del 13 de Julio de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.AS. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento dado que la prueba de sensibilidad intradérmica tiene un valor limitado en la predicción de hipersensibilidad; en virtud a esto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente y por tanto, no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso particular.

**3.9.63.** El 17 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015082293 del 10 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical.. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa y adjunten la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

**3.9.64.** El 17 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 10 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015082307 del 30 de Junio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical.. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

**3.9.65.** El 17 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015076382 del 08 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

**3.9.66.** El 17 de julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 01 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015065292 del 26 de Mayo de 2015 allegado por EMPRESA para el producto Asparaginasa Pegilada (PEG-ASPARGASE)

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

**3.9.67.** El 17 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 10 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015082293 del 30 de Junio de 2015 allegado por Global SERVICE PHARMACEUTICAL S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®)

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

**3.9.68.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015089802 del 14 de julio de 2015 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical para el producto Inhibidor C1 esterasa.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa resultados de los niveles de C 1 esterasa, resultados clínicos y paraclínicos del uso del Inhibidor C1 esterasa que se ha venido autorizando, además de la justificación del incremento de la dosis y descripción del plan de seguimiento y metas terapéuticas.

**3.9.69.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090018 del 14 de Julio de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S... Para el producto Carfilzomib 60 Mg/Vial.

**CONCEPTO.** Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

**3.9.70.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090266 del 15 de Julio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida 40 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.71.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090093 del 14 de julio de 2015 allegado por Aruna Asesores /BR Pharma International S.A.S. para el producto Lomitapide 10 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se describan los datos familiares, paraclínicos y clínicos donde se evidencie que cumple con los criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar heterocigota

**3.9.72.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090096 del 14 de Agosto de 2015 allegado por Aruna Asesores /BR Pharma International S.A.S.. Para el producto Lomitapide 10 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información donde figure las fechas de entrega al paciente del medicamento autorizado el 20/03/2015 y se establezca la fecha para la cual se realiza esta solicitud de continuidad, además de describir los resultados clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento.

**3.9.73.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090574 del 15 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.AS. Para el producto Pembrolizumab 50 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada se evidencia que no se cumplen los criterios para ser considerado como un medicamento vital no disponible al encontrarse en investigación. La solicitud de aprobación está basada en los resultados estratificados de la cohorte de un estudio fase II de comparación de dosis, en el cual se detectaron reacciones adversas severas inmunomediadas entre otras, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que este estudio no es suficiente para demostrar la seguridad y eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta; por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios fase III comparativos y con un tiempo de seguimiento de mayor duración. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

**3.9.74.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 15 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015062980 del 21 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A para el producto Ubiquinol liposomal (Cyto Q)

**CONCEPTO.** Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar los paracrínicos que confirmen el diagnóstico clínico, los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por la paciente con el uso del producto que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados, por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso en este caso particular.

**3.9.75.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090579 del 15 de julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para el producto Melfalan 50 mg.

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que actualmente, el medicamento solicitado se encuentra incluido en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles y se han usado las alternativas terapéuticas disponibles. Por lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

**3.9.76.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090714 del 14 de Julio de 2015 allegado por HB, Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorrubicina liposomal solución inyectable 2 mg/ mL.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que soporte el no uso de los medicamentos disponibles en el país: VINBLASTINA, INTERFERON ALFA-2B, INTERFERON ALFA-2A, DOCETAXEL, DACTINOMICINA.

**3.9.77.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 16 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015061018 del 15 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A para el producto ELOSULFASA ALFA (VIMIZIM®)

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información de los pacientes para los cuales va dirigida la solicitud es parcial (aproximadamente 50% de datos). Actualmente el medicamento solicitado se encuentra incluido en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles. Las cantidades a autorizar deberán ser consecuentes con los soportes que adjuntan y adicionalmente deberán mantener disponible la información prevista en la circular

**100-00022 del 2013 en lo referente a manejo de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente.**

**3.9.78.** El 21 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015091247 del 16 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Anagrelide 0.5 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, se evidencia tolerancia y necesidad de incrementar dosis para el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recuerda que deben reportar al INVIMA los eventos adversos asociados al uso del medicamento.

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. NIMOTUZUMAB

Radicado : 15055953  
 Fecha : 02/06/2015  
 Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo nimotuzumab.

El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual está sobrexpresado en muchos tumores de origen epitelial, con la inclusión de neoplasias de pulmón, próstata, cabeza y cuello, sistema digestivo, cuello de útero y otras.

Desde el 2004, la agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos clasificaron al principio activo nimotuzumab como un “medicamento huérfano” para los gliomas pediátricos.

Posteriormente, en el año 2008, se define también como un medicamento huérfano para el cáncer de páncreas.

En la actualidad el nimotuzumab está aprobado en aproximadamente 35 países, para el tratamiento de glioma en adultos y población pediátrica, carcinomas de cabeza y cuello, carcinoma nasofaringeo, de pulmón (células no pequeñas), el cáncer de cuello uterino y de mama, esófago colorrectal, de páncreas y tumores prostáticos.

En diciembre de 2008, la agencia europea de medicamentos informó que la empresa Oncoscience notificó oficialmente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización de Theraloc (nimotuzumab) para el tratamiento de niños y adolescentes con glioma de alto grado resistente o recurrente. En el momento de retiro de la solicitud, la opinión de CHMP era que no se había demostrado suficiente mente los beneficios de Theraloc y que los posibles beneficios no compensaban los riesgos identificados. El CHPM tenía además dudas relacionadas con la seguridad del medicamento, adicionalmente, nos e había aportado información sobre la producción de anticuerpos y se había observado una elevada tasa de efectos secundarios graves.

El principio activo cuenta con 1 registro sanitario INVIMA vigente

El perfil de seguridad de los medicamentos son:

**Indicaciones INVIMA:** Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.

**Contraindicaciones INVIMA:** Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF / R3, que presente antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y 2015 no se han registrado reportes de eventos adversos con reacciones adversas, errores de medicación y fallos terapéuticos asociados al uso de nimotuzumab

En cuanto a ensayos clínicos con esta molécula, en el país no existen registros ni como medicamento en investigación, ni como medicamento comparador. De igual forma tampoco se encuentran reportes de casos de Eventos Adversos relacionados con esta molécula.

El Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

Los datos postcomercialización referente a la seguridad de nimotuzumab son escasos por tratarse de un medicamento clasificado como huérfano en Estados Unidos y la unión Europa. Según la información de estudios clínicos en Asia, India y Cuba, los eventos adversos asociados a nimotuzumab son leves y moderados, y no se han presentado eventos adversos serios asociados a su administración, ni relacionados dermatológicas severos típicos de los fármacos de tipo anti-EGFR. Por lo tanto, el Grupo de Programas Especiales Farmacovigilancia solicita al titular del registro sanitario un consolidado de los eventos adversos presentados a nivel mundial y allegara la evaluación respectiva una vez realizado el análisis del mismo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada por el Grupo de Farmacovigilancia y esta de acuerdo en solicitar al titular del producto con principio activo nimotuzumab un consolidado de los eventos adversos presentados a nivel mundial.

### 3.6.2. OLMETEC HCT<sup>®</sup>

Radicado : 15061944  
 Fecha : 18/06/2015  
 Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el producto Olmetec Hct<sup>®</sup>.

En noviembre de 2013, Pfizer S.A.S., solicito a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias e información para prescribir del producto Olmetec Hct<sup>®</sup> tabletas recubiertas ( 20/12.5 y 40/12.5 mg). En atención a dicha solicitud la SEMP emitió en el acta 5 de 2014 el siguiente concepto:

*“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, únicamente así: Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. Anuria. No co-administrar aliskireno con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes. Nuevas Advertencias y Precauciones: Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática. Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas. Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho.”*

*En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe incluir la advertencia de **“Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho”** y en el ítem de Embarazo incluir lo relacionado con el principio activo Olmesartan.”*

Posteriormente, Pfizer S.A.S presento a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la consideración presentada mediante el acta No. 05 de 2014, numeral 3.4.9, en el sentido de indicar que no se encontró un número suficiente de casos robustos en la base de datos de seguridad para proponer un cambio tanto en el texto de las Precauciones y Advertencias, como en la información para prescribir disponible en este momento. Adicionalmente en las sección de embarazo. La información está disponible para la combinación de productos (olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida) y no para el principio activo aislado olmesartan. Lo anterior teniendo en cuenta que la advertencia para un principio activo aislado podría resultar en la potencia duplicación de datos y malentendidos para los prescriptores y pacientes. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos de producto.

Con base a lo anterior, la SEMPB dio respuesta a la información presentada por el interesado en el Acta No. 07 de 2015 mediante el siguiente concepto:

*“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre el Riesgo de*

*miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho para el grupo de tiazidas”.*

El grupo de programas especiales realizó una búsqueda de información relacionada con el riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho asociado al uso de Tiazidas, encontrando la siguiente información:

En mayo 2011, la FDA aprobó la inclusión en la sección de advertencias del riesgo de miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado para el medicamento Benicar HCT cuyo principio activo es Olmesartan medoxomilo / Hidroclorotiazida, de la siguiente manera:

*“Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, dando como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual, que suelen ocurrir en un plazo de horas a una semana de iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en suspender inmediatamente la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar los tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede incluir una historia de alergia a sulfonamidas o a la penicilina”*

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

Teniendo en cuenta la información de la literatura y de la ficha técnica de la FDA y de la AEMPS de los medicamentos que contienen como principio activo Hidroclorotiazida, se considera conveniente incluir en la sección de advertencias lo siguiente:

“La hidroclorotiazida, es una sulfonamida, que puede producir una reacción idiosincrásica que da lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una disminución de agudeza visual o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a penicilina”

**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 la asociación Olmesartan medoxomilo/ Hidroclorotiazida, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Incluir en la sección de advertencias el riesgo de miopía aguda y glaucoma de ángulo, de la siguiente manera:

“Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, dando como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual, que suelen ocurrir en un plazo de horas a una semana de iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en suspender inmediatamente la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar los tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede incluir una historia de alergia a sulfonamidas o a la penicilina”

### 3.6.3. GOSERELINA

Radicado : 15066303  
 Fecha : 30/06/2015  
 Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Goserelina con respecto al aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte súbita en hombres y efectos sobre el intervalo QT.

En 2010, la FDA informó a la comunidad en general que había ha notificado a los fabricantes de medicamentos agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de la necesidad de añadir nueva información de seguridad a la sección de Advertencias y Precauciones relacionada con el riesgo de diabetes y ciertas enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, accidente

cerebrovascular) en los hombres que reciben estos medicamentos para el tratamiento de cáncer de próstata.

La agencia norteamericana afirmó que aunque el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares parece ser bajo en los hombres que usan medicamentos agonistas de la GnRH para el cáncer de próstata, es importante que los profesionales de la salud evalúen a los pacientes con factores de riesgo para estas enfermedades. Adicionalmente, se menciona que los profesionales de la salud siempre deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de agonistas de la GnRH antes de determinar el tratamiento adecuado para el cáncer de próstata.

Por otra parte, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en septiembre de 2014, analizó la evidencia disponible de la señal Prolongación del intervalo QT debido al uso a largo plazo de Terapia de privación de andrógenos, que incluyó informes de casos de EudraVigilance e información de la literatura. La agencia Europea consideró que la evidencia sugiere una posible asociación entre el uso de los medicamentos utilizados para la terapia de privación de andrógenos y la prolongación del intervalo QT, como consecuencia de los bajos niveles de testosterona, el PRAC acordó que los titulares de registro de medicamentos de terapia de privación de andrógenos debían presentar una modificación de la información del producto como se describe a continuación: *“En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsades de Pointes antes de iniciar el tratamiento”*.

En Colombia el principio activo Goserelina cuenta con dos registros sanitarios INVIMA vigentes cuyo Perfil de Seguridad son:

Indicaciones INVIMA: “Tratamiento de cáncer de próstata en el que la manipulación hormonal resulta adecuada. Tratamiento de endometriosis, tratamiento de fibromas uterinos.”

Contraindicaciones INVIMA: “Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de este producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral. Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.”

- No se han registrado eventos adversos a nivel cardiovascular asociados al uso de Goserelina.

#### 1. Información de estudios clínicos y reportes en Colombia:

Actualmente existen 2 protocolos de investigación:

- Estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de LEE011 o placebo en combinación con tamoxifeno y goserelina o un inhibidor no esteroideo de la aromatasas (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) y goserelina para el tratamiento de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo a receptores hormonales y negativo a HER2, código CLEE011E2301, PI-NO-957, Aprobado en Acta 9 de 25 de enero de 2015 numeral 3.15.8.
- Estudio aleatorizado, doble ciego que compara ZYTIGA®(acetato de abiraterona), más una dosis baja de prednisona y tratamiento de privación de andrógeno (ADT), con ADT solo en sujetos con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo no tratado con hormonas previamente (mHNPC), código 212082PCR3011, PI-JC-722, DE JanssenResearch&Development, Aprobado en Acta 65 del 07 de Diciembre de 2012 Numeral 3.15.11

En nuestras bases de EAS 2014 y 2015 hay 6 EAS con reporte inicial, los cuales ninguno es de origen cardiaco. A uno se hizo un análisis de causalidad como relacionado, que corresponde a una hipopotasemia, el cual es esperado para el acetato de abiraterona.

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda incluir como advertencias de los productos que contienen como principio activo Goserelina:
  - En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, el médico tratante debe evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsades de Pointes antes de iniciar el tratamiento.
  - Se ha reportado incremento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en hombres. El riesgo parece bajo basándose en los odds ratios reportados, y debe ser evaluado

cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular cuando se determina un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de GnRH deben ser monitoreados por síntomas y signos sugestivos de desarrollo de la enfermedad cardiovascular y se deben manejar de acuerdo con la práctica clínica actual.

**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 goserelina, con el fin de agregar en precauciones y advertencias la siguiente información:

- En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, el médico tratante debe evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsades de Pointes, antes de iniciar el tratamiento.
- Se ha reportado, en hombres, incremento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El riesgo debe ser evaluado cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular, cuando se determina un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata.

Adicionalmente, la Sala solicita al Grupo de Farmacovigilancia revisar si lo anterior se hace extensivo a todos los análogos de goserelina

### 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

#### 3.10.1. RADICADO 15060554

Fecha : 12/06/2015  
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar las contraindicaciones y advertencias del producto ácido valproico 250 mg y ácido valproico 500 mg tabletas – Acta No. 02 de 2015, numeral 3.4.13 –, en el sentido de:

- Indicar cuales son las contraindicaciones y advertencias que tendrían que incluirse en los empaques del producto.
- Señalar que las demás recomendaciones hacen parte de información que se debe suministrar al cuerpo médico para la prescripción del producto y que en consecuencia no es obligatorio que esta información vaya en la etiqueta.

**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. RADICADO 15060464

Fecha : 12/06/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informar por que el producto Emulsión de Scott tiene registro sanitario como medicamento (INVIMA 2009M-0009569), si es claro que sus ingredientes, uso y descripción en las de un suplemento dietario.

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

### 3.10.3. RADICADO 15067302

Fecha : 01/07/2015  
Interesado : Nutrabiobiotics S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar si es necesario presentar los ensayos de bioequivalencia y/o biodisponibilidad específicos para esta molécula, toda vez que según la normatividad sanitaria vigente, dicho requisito no es necesario para solicitar el registro sanitario del producto Liotironina Tabletas 25 mcg.

De igual forma se solicita se indique la documentación técnico legal necesaria para solicitar el registro sanitario del producto Liotironina Tabletas 25 mcg.

Lo anterior por cuanto la normas farmacológica vigente en su numeral respectp a las tiroides y anti tiroides en el numeral 9.1.12.0.N10 entre los tiroideos que se aceptan se encuentra la LIOTIRONINA SODICA (L-TRIODO-TIRONINASODICA).

|   |                     |             |
|---|---------------------|-------------|
| LIOTIRONINA SÓDICA (L-TRIODO-TIRONINA SÓDICA)     | TABLETA             | 25 µg       |
| LIOTIRONINA SÓDICA EQUIVALENTE A LIOTIRONINA BASE | SOLUCIÓN INYECTABLE | 10 µg /1 mL |

Al ser la LIOTIRONINA SÓDICA un principio activo aceptado por la norma farmacológica vigente, el interesado cree que no es necesario presentar los ensayos de bioequivalencia y/o biodisponibilidad específicos para esta molécula.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta que el producto de la referencia es del grupo biofarmaceutico 3 podría clasificar a bioexencion, sin embargo por riesgo y seguridad debe presentar estudios *in vivo* independientemente de su clasificación.

Adicionalmente se translada al grupo de Registros Sanitarios para lo de su competencia.

#### 3.10.4. LANTUS 100 UI/ mL (insulina glargina)

Radicado : 15067310  
Fecha : 01/07/2015

El interesado solicita respuesta a la siguiente consulta: Para el producto Lantus 100 UI/ mL (insulina glargina), expedientes 19914262 y 19914312, en Acta No. 48 de 2012, numeral 3.3.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) aprobó como nueva indicación para el producto de la referencia: “tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento.”

Así mismo, para el mismo producto y expediente, la SEMPB en Acta No. 18 de 2013 en su numeral 3.3.1., aprobó como nueva indicación para el mismo producto y expediente referenciado, la siguiente: “tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.”

Finalmente, revisada la base de datos a la que los ciudadanos tenemos acceso, se encuentra que para el expediente 19914262 figura la siguiente indicación:

Para ver información detallada del producto, haga click en el número de expediente.

| Datos Generales del Producto     |   |                        |   |                  |                   |                                   |
|----------------------------------|---|------------------------|---|------------------|-------------------|-----------------------------------|
| <b>Expediente</b>                | 19914262  | <b>Nombre producto</b> | <b>LANTUS® 100 U / ML (INSULINA GLARGINA)</b> |                  |                   |                                   |
| <b>Registro Sanitario</b>        | INVIMA 2011M-0000394-R1   | <b>Vencimiento</b>     | 2016/06/13                                    | <b>Modalidad</b> | IMPORTAR Y VENDER | <b>Estado Registro</b><br>Vigente |
| <b>Observaciones</b>             | LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO. EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO.  |                        |   |                  |                   |                                   |
| Datos de Interés del Medicamento |   |                        |   |                  |                   |                                   |
| <b>Forma Farmaceutica</b>        | SH - SOLUCIONES   |                        |   | <b>Franja</b>    | VERDE             |                                   |
| <b>Indicaciones</b>              | <p>1. NUEVAS INDICACIONES: TRATAMIENTO DE ADULTOS, ADOLESCENTES Y NIÑOS MAYORES DE 2 AÑOS CON DIABETES MELLITUS CUANDO SE REQUIERE TRATAMIENTO CON INSULINA.</p> <p>HIPERSENSIBILIDAD A LA INSULINA GLARGINA O A CUALQUIERA DE SUS EXCIPIENTES. NO ES LA INSULINA DE SELECCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA, DEBIDO A LA EXPERIENCIA LIMITADA, LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESTA NO HAN PODIDO SER EVALUADAS EN NIÑOS, PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA DETERIORADA O DETERIORO RENAL ENTRE MODERADO Y SEVERO. EN LOS PACIENTES CON DETERIORO RENAL, LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA PUEDEN DISMINUIRSE DEBIDO AL METABOLISMO REDUCIDO DE LA INSULINA. EN PACIENTES CON DETERIORO HEPÁTICO SEVERO LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA PUEDEN DISMINUIRSE DEBIDO A LA CAPACIDAD REDUCIDA DE GLUCONEOGÉNESIS Y A LA REDUCCIÓN DEL METABOLISMO DE LA INSULINA. EN CASO DE CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCOSA O UNA TENDENCIA A EPISODIOS DE HIPER O HIPO GLICEMIA, LA ADHESIÓN DEL PACIENTE AL RÉGIMEN DE TRATAMIENTO PRESCRITO, LOS SITIOS DE INYECCIÓN, LA TÉCNICA APROPIADA DE INYECCIÓN Y TODOS LOS DEMÁS FACTORES RELEVANTES DEBEN REVISARSE ANTES DE CONSIDERARSE EL AJUSTE DE LAS DOSIS. HIPOGLUCEMIA INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON OTROS ANTIDIABÉTICOS ORALES, INHIBIDORES DE LA ECA, DISOPIRAMIDA, FIBRATOS, FLUOXETINA, IMAOS, PENTOXIFILINA, PROPOXIFENO, SALICILATOS Y ANTIBIÓTICOS DE SULFONAMIDA, CORTICOIDES, DANAZOL, DIASÓXIDO, DIURÉTICOS, GLUCAGÓN E ISONIAZIDA, ESTRÓGENOS Y GLOCÁGEMOS,</p> |                        |   |                  |                   |                                   |

A la vez, para insulina glargina del expediente 19914312 se encuentra la siguiente indicación:

Buscar Nueva Consulta

Para ver información detallada del producto, haga click en el número de expediente.

<< Atras

Resumen para Impresión

#### Datos Generales del Producto

|                           |  |                        |                                      |                  |                   |                        |         |
|---------------------------|--|------------------------|--------------------------------------|------------------|-------------------|------------------------|---------|
| <b>Expediente</b>         | 19914312   | <b>Nombre producto</b> | LANTUS 100 IU/ML (INSULINA GLARGINA) |                  |                   |                        |         |
| <b>Registro Sanitario</b> | INVIMA 2011M-0000384-R1  | <b>Vencimiento</b>     | 2016/06/03                           | <b>Modalidad</b> | IMPORTAR Y VENDER | <b>Estado Registro</b> | Vigente |
| <b>Observaciones</b>      | LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO, EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. |                        |                                      |                  |                   |                        |         |

#### Datos de Interés del Medicamento

|                           |  |               |       |
|---------------------------|--|---------------|-------|
| <b>Forma Farmacéutica</b> | SH - SOLUCIONES  | <b>Franja</b> | VERDE |
| <b>Indicaciones</b>       | TRATAMIENTO DE ADULTOS, ADOLESCENTES Y NIÑOS MAYORES DE 1 AÑO CON DIABETES MELLITUS CUANDO SE REQUIERA TRATAMIENTO CON INSULINA  |               |       |
| <b>Contraindicaciones</b> | LANTUS® NO DEBE UTILIZARSE EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A LA INSULINA GLARGINA O A CUALQUIERA DE SUS EXCIPIENTES. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA DEBE POSTERGARSE EN SUJETOS CON ENFERMEDAD FEBRIL AGUDA SEVERA. NO ES LA INSULINA DE SELECCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA, DEBIDO A LA EXPERIENCIA LIMITADA, LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESTA NO HAN PODIDO SER EVALUADAS EN NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS, PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA DETERIORADA O DETERIORO RENAL ENTRE MODERADO Y SEVERO. EN LOS PACIENTES CON DETERIORO RENAL, LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA PUEDEN DISMINUIRSE DEBIDO AL METABOLISMO REDUCIDO DE LA INSULINA. EN PACIENTES CON DETERIORO HEPÁTICO SEVERO LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA PUEDEN DISMINUIRSE DEBIDO A LA CAPACIDAD REDUCIDA DE GLUCONEOGÉNESIS Y A LA REDUCCIÓN DEL METABOLISMO DE LA INSULINA. EN CASO DE CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCOSA O UNA TENDENCIA A EPISODIOS DE HIPER O HIPOGLUCEMIA, LA ADHESIÓN DEL PACIENTE AL RÉGIMEN DE TRATAMIENTO PRESCRITO, LOS SITIOS DE INYECCIÓN, LA TÉCNICA APROPIADA DE INYECCIÓN Y TODOS LOS DEMÁS FACTORES RELEVANTES DEBEN REVISARSE ANTES DE CONSIDERAR EL AJUSTE DE LAS DOSIS. HIPOGLUCEMIA, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON OTROS ANTIDIABÉTICOS ORALES, INHIBIDORES DE LA ECA, DISOPIRAMIDA FIBRATOS, FLUOXETINA, IMAOS, PENTOXIFILINA, PROPOXIFENO, SALICILATOS Y ANTIBIÓTICOS DE SULFONAMIDA, CORTICOIDES, DANAZOL, DIASÓXIDO, DIURÉTICOS, GLUCAGÓN E ISONIAZIDA, ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS, DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA, SOMATROPINA, SIMPATICOMIMÉTICOS, HORMONAS TIROideas |               |       |

La composición de cada uno de estos productos es:

-Cada 3 mL de solución contiene 10,9134 mg de insulina glargine (HOE 901) equivalente a 300 U.I de insulina humana

-Cada 10 mL de solución contiene 36,378 mg de insulina glargina (HOE 901) equivalente a 1000 U.I. de insulina humana.

Por lo que se aprecia la composición de ambos productos es la misma, salvo que proporcionada por el volumen para cada presentación.

Una vez expuesto lo anterior, se consulta:

1. ¿Cuál es el grupo etario e indicación vigente aprobada para este producto y principio activo, niños mayores de 1 año o niños mayores de 2 años?
2. ¿Qué amerita o justifica que para un mismo producto con la misma concentración proporcional tenga dos grupos etarios diferentes?

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, unificar el grupo etario y la indicación a niños mayores de 2 años, quedando de la siguiente manera:

**Indicaciones:** Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

**Grupo etario:** Niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos.

Adicionalmente la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 48 de 2012, numeral 3.3.10., en el sentido de indicar que la indicación debe ser: tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina y no como aparece en el acta mencionada.

### 3.11. CONSULTAS

#### 3.11.1. MISOPROSTOL

Radicado : 15074192 - 15078100  
 Fecha : 17/07/2015  
 Interesado : Ministerio de Salud

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora revisar la condición de comercialización del MISOPROSTOL, pasándola de “control especial” a “venta bajo formula médica”.

Lo anterior considerando, principalmente:

- El impacto negativo de la franja violeta en el uso de este medicamento y las consecuencias que eso genera en la salud pública, especialmente en el indicador fundamental de mortalidad materna.
- No existe ninguna orden judicial que determine cuál debe ser la condición de venta del MISOPROSTOL.
- Como soporte adicional se adjunta comunicación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), La federación latinoamericana de Obstetricia y Ginecología (FLASOG), la federación Colombiana de Obstetricia Ginecología (FECOLSOG) y el Grupo de Salud Sexual y Reproductiva de la Universidad Nacional de Colombia.

**CONCEPTO:** A raíz de las recientes preocupaciones formuladas por diferentes organizaciones de salud y el posible desabastecimiento de medicamentos con el principio activo misoprostol, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora insiste en aclarar que por su naturaleza, el misoprostol no es un estupefaciente.

La recomendación anterior de la Sala de incluir el misoprostol en el listado de control especial se dio con el fin de facilitar el control del medicamento con el principio activo misoprostol debido al mal uso del producto. Este propósito no se ha logrado en forma satisfactoria, pero por el contrario viene dificultando su comercialización para las indicaciones autorizadas.

En adelante todos los productos con principio activo misoprostol cambiará su condición de comercialización de medicamentos de control especial a medicamento bajo fórmula médica, para lo cual la Sala recomienda al Ministerio de Salud y Protección Social, como ente rector del SGSSS fortalecer las políticas de educación e información individual y masiva sobre los derechos sexuales y los derechos reproductivos, y a los actores del Sistema garantizar la atención integral de la mujer durante el embarazo, el parto y el puerperio, así como el mejoramiento de los servicios de salud. Del mismo modo, recomienda a las autoridades competentes fortalecer las acciones de inspección, vigilancia y control sanitario a dichos medicamentos.

### 3.11.2. CONCEPTO FARMACOCINÉTICA PARA MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (CONTROLADA O PROLONGADA)

**CONCEPTO:** Se recuerda a los interesados que para todos los estudios farmacocinéticos in vivo o in vitro que se presentan a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (Acta No. 19 de 2002, Acta No. 05 de 2014 y Acta No. 10 de 2015), es necesario allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo:

**In vitro:** selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro, estabilidad,

**In vivo:** selectividad, límite de cuantificación, exactitud, precisión, estabilidad, contaminación por arrastre (carry over), curva de calibración, efecto matriz

Por otro lado se aclara que todos los productos de liberación modificada (controlada o prolongada) deben presentar estudios de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y en condiciones postprandiales. Estos productos no pueden optar a bioxención por lo cual no se aceptan perfiles de disolución.

### 3.11.3 PARABIL TABLETAS

Radicado : 15045993  
Fecha : 08/05/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos indicar la norma farmacológica y conceptuar sobre indicaciones, contraindicaciones, posología y condición de venta para el producto que a continuación se cita, por cuanto en el Acta No. 27 de 2010, numeral 3.11.14., solo se indica la clasificación como medicamento, pero no menciona la norma farmacológica en la cual se incluye, ni la información del producto.

Composición: Cada tableta contiene

Dantron / 1.8 – dihidroxiantracena 9.10dione) 50 mg  
Cascara sagrada 100 mg

Indicación: Laxante

Contraindicación: Síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos inflamatorio s del aparato digestivo

Posología: Adultos: 1 a 2 tabletas en ayunas o al acostarse. Como purgante: 3 tabletas una sola toma  
Niños: Media o una tableta según la edad

Condición de venta: Venta sin formula medica

**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:

Composición: Cada tableta contiene

**Dantron / 1.8 – dihidroxiantracena 9.10dione) 50 mg**  
**Cascara sagrada 100 mg**

**Indicación: Laxante**

**Contraindicación: Síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos inflamatorios del aparato digestivo**

**Posología: Adultos: 1 a 2 tabletas en ayunas o al acostarse. Como purgante: 3 tabletas una sola toma**

**Niños: Media o una tableta según la edad**

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

**Norma Farmacológica: 8.1.11.0.N10**

### 3.11.4. RADICADO 15063477

Fecha : 22/06/2015

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora realizar llamado a Revisión de Oficio con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos elaborados con ingrediente farmacéutico activo Ibuprofeno, a los siguiente productos:

| Expediente | Medicamento                          | Registro Sanitario         | Estado  | Vigencia   |
|------------|--------------------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 19944399   | Ibuprofeno<br>Tabletas 400<br>mg     | INVIMA 2015M-0005162<br>R1 | Vigente | 06/04/2020 |
| 19957761   | Ibuprofeno<br>Tabletas 600<br>mg     | INVIMA 2006M-0005162       | Vigente | 10/02/2016 |
| 20027170   | Ibuprofeno<br>800mg                  | INVIMA 2011M-0012061       | Vigente | 28/04/2016 |
| 20023505   | Ibuprofeno<br>suspensión 20<br>mg/mL | INVIMA 2010M-0011763       | Vigente | 18/01/2016 |

Debió a que en la visita realizada los días 20 y 21 de Abril de 2015, a Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A se encontró que:

Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A ha fabricado y comercializados medicamentos elaborados con el ingrediente farmacéutico activo Ibuprofeno, sin contar con los estándares de isobutilacetofenona y valerofenona en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2015.

Al respecto el Decreto 677 de 1995, dispone en los artículos 21 y 22 lo siguiente:

Art. 21: De la evaluación farmacéutica. La evaluación farmacéutica tiene por objeto conceptuar sobre la capacidad técnica del fabricante del proceso de fabricación y de la calidad del producto.

Art. 22: De la documentación para la evaluación farmacéutica.

Para solicitar la evaluación farmacéutica de un medicamento el interesado deberá contar entre otros: g) Certificación de los patrones de referencia utilizados para el control de calidad de los principios activos, cuando sea del caso.

De lo anterior se concluye que se está transgrediendo la normatividad sanitaria vigente en los principios contemplados en el Informe 32 de la OMS.

Adicionalmente, el único fabricante autorizado por este instituto para el Ibuprofeno de compresión directa 65 – 66% fue Granules India Limited y durante la visita se solicitó información del medicamento Ibuprofeno Tableta 400 mg elaborado durante el periodo comprendido entre el año 2010 a marzo de 2015, encontrándose que Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A, empleo más de una formula cualicuantitativa diferente a la autorizada por este instituto, toda vez que el Ibuprofeno empleado para la formulación es de Compresión Directa, entendiéndose como ello que corresponde a un semielaborado y por lo tanto cada fabricante tiene su propia formula cualicuantitativa.

**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 siguientes productos:

| Expediente | Medicamento                      | Registro Sanitario         | Estado  | Vigencia   |
|------------|----------------------------------|----------------------------|---------|------------|
| 19944399   | Ibuprofeno<br>Tabletas 400<br>mg | INVIMA 2015M-0005162<br>R1 | Vigente | 06/04/2020 |

|          |                                      |                      |         |            |
|----------|--------------------------------------|----------------------|---------|------------|
| 19957761 | Ibuprofeno<br>Tabletas 600<br>mg     | INVIMA 2006M-0005162 | Vigente | 10/02/2016 |
| 20027170 | Ibuprofeno<br>800mg                  | INVIMA 2011M-0012061 | Vigente | 28/04/2016 |
| 20023505 | Ibuprofeno<br>suspensión 20<br>mg/mL | INVIMA 2010M-0011763 | Vigente | 18/01/2016 |

**Con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y evaluar el riesgo detectado sobre la comercialización del mismo.**

### 3.11.5. INCLUSIÓN EN EL LISTADO DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES DE TIERRA DE FULLER EN EL LISTADO DE MVND:

**CONCEPTO:** Revisada la situación del producto Tierra de Fuller: Indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida de un grupo de pacientes, baja accesibilidad, no encontrarse en investigación clínica y no contar con sustitutos en el mercado, se evidencia que el producto cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004 como Medicamento Vital no disponible, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora lo incluye en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1. KALETRA® SOLUCIÓN ORAL KALETRA® 100/25 TABLETAS KALETRA® 200/50 TABLETAS

Expediente : 19911481/19994092/19967068  
Radicado : 2014054308/2014054305/2014168866/2015056886  
Fecha : 2015/05/08  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Interesado solicita corrección del concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.4.5., (omisión de párrafo presentado en la respuesta a auto radicado No. 2014153108) en el sentido de adicionar a las Advertencias y Precauciones posterior al

titulo Riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, el siguiente párrafo: " Se han reportado casos de post mercadeo de prolongación QT y Torsades de puntas, sin embargo la casualidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT."

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.4.5., en el sentido de recomendar aprobar las Advertencias y Precauciones de la siguiente manera:

**Riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, Se han reportado casos de post mercadeo de prolongación QT y Torsades de puntas, sin embargo la casualidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.**

**Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma**

**Se han reportado casos de post mercadeo de prolongación QT y Torsades de puntas, sin embargo la casualidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT**

**Interacciones del medicamento**

**El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.**

**Agentes antimicobacterianos**

**No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampicina, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.**

**Antipsicóticos**

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

### Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

### Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir.

En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

### Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

### Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ( $C_{min}$ ) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

### Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v).

Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y hemólisis.

**Casos postcomercialización de toxicidad cardiaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.**

#### **Diabetes mellitus-hiperglucemia**

**Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.**

#### **Pancreatitis**

**Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.**

#### **Insuficiencia hepática**

**El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento,**

pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

#### Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

#### Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

#### Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes

que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

#### Redistribución de la grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), deterioro gradual periférico, deterioro gradual facial, agrandamiento de las mamas y “aparición cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

#### Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii pneumonia* o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función

hepática, renal o cardiaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

### Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 12 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. La evaluación en estudios clínicos de la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos está en curso. No se ha evaluado en pacientes pediátricos la administración de una vez al día de Lopinavir/Ritonavir.

3.12.2. Se aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.12.1., en el sentido de indicar que la aclaración solicitada mediante radicado 13052101 y 13052102 se resolvió con el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.3, en la cual se especifica la información farmacológica para todos los productos con principio activo sildenafil.

### 3.12.3. JAKAVI® 15 mg TABLETAS JAKAVI® 20 mg TABLETAS

Expediente : 20055348 -20048478  
Radicado : 2015041451-2015041454

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.9.1., en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias de los productos de la referencia son las siguientes:

### Nuevas Advertencias y Precauciones

#### Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (<200 000/mm<sup>3</sup>) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN]  $<500/\text{mm}^3$ ) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

### Infecciones

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

### Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

### Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo.

### Poblaciones especiales

#### Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

#### Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

#### Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

#### Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

Así mismo, en cuanto al inserto, información para prescribir y declaración sucinta, la Sala aclara que el interesado debe justificar porque menciona que se debe esperar 8 meses para la comprobación del fallo terapéutico en el caso de pacientes con cáncer de piel no melanocítico.

- 3.12.4. **HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 mg**  
**HERCEPTIN® SOLUCION INYECTABLE 600 mg/5mL**  
**HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN 150 mg**

Expediente: 19903070/20055046/20067211

Radicado: 2014045224

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2015, numeral 3.13.6., en el sentido de especificar que la recomendación de aprobación del inserto versión Febrero 2014 y la información para prescribir versión Febrero 2014, aplica para los siguiente productos:

**HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 mg Expediente 19903070**  
**HERCEPTIN® SOLUCION INYECTABLE 600 mg/5mL Expediente 20055046**  
**HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN 150mg Expediente 20067211**

**3.12.5. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCÓCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)**

Expediente : 20011362

Radicado : 2014156748 / 2014019329 / 2014172117

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.12.15., en el sentido de recomendar aprobar adicionalmente el inserto versión 15.0 + CoLLA de Diciembre 12 de 2013 y la información para prescribir versión 15.0 + CoLLA de Diciembre 12 de 2013

**3.12.6. NISANODID® 400 mg**  
**NISANODID® 250 mg**

Expediente : 20071845

Radicado : 2013153369 / 15058780

Fecha : 09/06/2015

Interesado : Laboratories VIH Corp Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.5.1., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica para el producto de la referencia es Cápsula de liberación retardada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.5.1., en el sentido de corregir la forma farmacéutica del el producto de la referencia, siendo lo correcto:

**“Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada.”**

**3.12.7. TONADRON®  
SEROTRAMIN®**

Expediente : 20088243 / 20088190  
Radicado : 2015006298 / 2015005662 / 15060960  
Fecha : 16/06/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta 6 de 2015, numeral 3.1.1.2, en el sentido de informar:

- Que se consideraría como una casuística aceptable para el producto Tonadron® tomando como referencia la estadística de incidencia y prevalencia de obesidad en Colombia
- Cuál sería el seguimiento recomendado o aceptable por la Sala?

Así mismo solicita aclarar el concepto emitido en el Acta 6 de 2015, numeral 3.1.4.1, en el sentido de informar:

- Si “Los estudios no son concluyentes para determinar a largo plazo los efectos cardiovasculares, psiquiátricos, sobre las funciones cognitivas y sobre los parámetros cardiometabólicos, lo que permite establecer que la relación riesgo/beneficio es desfavorable”. Como se puede establecer que la relación riesgo/beneficio es desfavorable?
- Que se considera concluyente sobre estudios con que casuística, basados en la incidencia y prevalencia de la obesidad en Colombia, como sería la casuística de un estudio que pudiese ajustarse a lo que sucede en Colombia, teniendo en cuenta que tanto el Dietilpropion hidrocloreto como la Fentermina, son productos con más de 50 años en el mercado, indicados para la obesidad, como se explicaría el efecto tamaño de la muestra.

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

### 3.12.8. CANESTEN ULTRA CREMA

Expediente : 20003856  
Radicado : 2014037879

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 09 de 2015, numeral 3.14.26., ya que en el inserto aprobado aparece en el numeral "4.2 posología y método de administración: Uso en niños: No se ha realizado ningún estudio clínico exhaustivo en niños. Con base en una encuesta de los datos clínicos reportados no hay ningún indicio de que deben anticiparse efectos perjudiciales en los niños. Sin embargo, en lactantes y bebés pequeños, el medicamento debe ser utilizado bajo supervisión médica", sin embargo en el Registro Sanitario INVIMA2009M-0010274, en las contraindicaciones se indica "No debe ser usado en niños".

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2015, numeral 3.14.26., en el sentido de indicar que debe ajustarse a las contraindicaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe retirar del ítem de posología el uso en niños.

### 3.12.9. IZINOVA

Expediente : 20086727  
Radicado : 2014163330 / 15066294  
Fecha : 26/06/2015  
Interesado : LaFrancol S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.5., en el sentido de indicar que la composición del producto es:

Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 3.276 gramos de sulfato de magnesio heptahidratado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.5, en el sentido de indicar que la composición del producto de la referencia, es:

**“Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 3.276 gramos de sulfato de magnesio heptahidratado.”**

### 3.12.10. RADICADO 15048927 EXTRAS JULIO

Fecha : 15/05/2015  
Interesado : Allergan de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.10.2., en el sentido de indicar que la consulta fue realizada en forma general para todos los productos que contiene Toxina Botulínica Tipo A, por tanto se solicita:

Corregir la respuesta emitida por el INVIMA teniendo en cuenta que la consulta no fue realizada para un producto en particular.

Dar respuesta a los siguientes interrogantes de acuerdo a los fundamentos técnicos y científicos aplicables a productos biológicos

- Cuál es el criterio que está utilizando la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para extrapolar las indicaciones de la toxina botulínica tipo A marca Botox® (innovador), a las otras toxinas botulínicas tipo A que han ingresado al mercado Colombiano.

- Si la expedición del Registro sanitario puede dar la seguridad que la inmunogenicidad derivada y la eficacia en las diferentes toxinas botulínicas tipo A aprobadas en Colombia, es la misma en todas las indicaciones teniendo en cuenta que los mecanismos de acción de las enfermedades son diferentes.

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

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con el numeral 3.15., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 24 de Junio de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora



**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA PABÓN**  
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
**Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora**

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
**Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**

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

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

Acta No. 14 de 2015 SEMPB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1