COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 20 PRIMERA PARTE

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

08, 09, 10 y 11 DE AGOSTO DE 2016

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
3.1.7. INLCUSIÓN 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
3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
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. 15 de 2016 SEMPB
Acta No. 16 Primera parte de 2016 SEMPB
Acta No. 16 Segunda parte de 2016 SEMPB
Acta No. 17 de 2016 SEMPB
Acta No. 18 de 2016 SEMPB
Acta No. 19 de 2016 SEMPB
Acta No. 20 de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.1.1. CYRAMZA®

Expediente : 20101011
Radicado : 2016081171
Fecha : 17/06/2016
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Ramucirumab 10mg/mL

Forma farmacéutica: Solucion para infusión intravenosa

Indicaciones: Cyramza®, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia previa con fluoropirimidina o platino. Es requerido que los pacientes tengan un Estado Funcional (EF) de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1

Contraindicaciones: El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Hemorragia:

Cyramza® aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza® y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza® más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza® que reciben AINEs.

En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza® más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral fueron excluidos del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza® más Folfiri y del 1,7% para placebo más Folfiri.

Interrumpir en forma permanente Cyramza® en pacientes que experimenten sangrado grave.

Eventos Tromboembólicos Arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza® como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza® como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%), en pacientes que recibían Cyramza® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%), en pacientes que recibían Cyramza® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%) y en pacientes que recibían Cyramza® más Folfiri (11%) en comparación con placebo más Folfiri (3%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza®. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza® en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza® en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión:

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza®, se observaron RRPs en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRPs en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza®. Los síntomas de RRPs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRPs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza® en el caso de RRPs de Grado 3 o 4.

Perforaciones Gastrointestinales:

Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron Cyramza® como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza® más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza® más Folfiri y 0,6% para placebo más Folfiri. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la Cicatrización de Heridas:
El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza®, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza® en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza® antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza® hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro Clínico en Pacientes con Cirrosis Child- Pugh B o C:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorrenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza® como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza® en pacientes con cirrosis Child- Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza®. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza® en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico:

En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri en comparación con pacientes que recibieron placebo más Folfiri. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más Folfiri.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza®.

Suspender Cyramza® para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza® a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza® para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción Tiroidea:

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza®. En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más Folfiri.

Toxicidad Embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Resumen de riesgos:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo

embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Datos:

Datos en animales:

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto- placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia:

Resumen de riesgos:

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza®.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Anticoncepción:

Mujeres:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Infertilidad:

Mujeres:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza® puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza® en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos:

De los 563 pacientes tratados con Cyramza® en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza® más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza® más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza® como monoterapia.

Reacciones adversas:

- Hemorragia
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Reacciones relacionadas a la perfusión.
- Perforación gastrointestinal.
- Deterioro de la cicatrización de heridas.

Interacciones:
No se observaron interacciones farmacocinéticas entre ramucirumab y paclitaxel

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Cyramza® combinado con paclitaxel semanalmente es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza® hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra combinado, administrar Cyramza® antes de la administración de paclitaxel.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Declaración como nueva entidad química según Decreto 2085 de 2002
-Protección de datos no divulgados
-Inserto versión Colombia Specific Gastric Cancer CDS10FEB15 PTCv 3.0 (13/Jun/16)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que no se presentaron elementos adicionales que puedan modificar los emitidos previamente mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.9., y Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta fundamentalmente los eventos serios que pueden afectar la calidad de vida, frente a los beneficios marginales en tiempos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global, lo que no permite concluir sobre un balance riesgo beneficio favorable.

3.1.1.2. PORTRAZZA™

Expediente : 20102534
Radicado : 2015159471
Fecha : 17/06/2016
Interesado : Eli Lilly and Company
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Cada ml de Solución inyectable contiene 16 mg de Necitumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Portrazza™, combinado con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas escamosas localmente avanzado o metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad/Reacciones Relacionadas a la Perfusión (RRP)

No administrar Portrazza™ en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (Grado 3-4) previas al necitumumab o a alguno de los otros ingredientes utilizado en la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Eventos Tromboembólicos:

Se observaron eventos tromboembólicos venosos (ETV) y eventos tromboembólicos arteriales (ETA) con Portrazza™ en combinación con gemcitabina y cisplatino. La interrupción de Portrazza™ en pacientes que experimentaron un ETV o un ETA debe considerarse después de una exhaustiva valorización del riesgo beneficio para el paciente individual. En el Estudio 1, la incidencia de eventos Grado 5 en el brazo Portrazza™+GC frente el brazo GC fue del 0,2% frente a 0,2% (ETV) y del 0,6% frente a 0,2% (ETA).

Eventos Tromboembólicos Serios Observados con Portrazza™ en Combinación con Pemetrexed y Cisplatino:

No se recomienda el uso de Portrazza™ en combinación con pemetrexed y cisplatino.
En un estudio clínico de cáncer pulmonar de células no-pequeñas no escamosas avanzado, los pacientes experimentaron una mayor tasa de eventos Portrazza™+pemetrexed y cisplatino en comparación con el brazo pemetrexed y cisplatino solo. En este estudio clínico la adición de Portrazza™ al pemetrexed y cisplatino no mejoró la sobrevida de los pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas no escamosas avanzado.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión:

En el Estudio 1 se reportaron reacciones relacionadas a la perfusión. La mayoría de las RRPs se produjeron después de la primera o segunda administración de Portrazza™. Monitorear a los pacientes durante y después de la perfusión para detectar signos de RRPs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación y los recursos médicos adecuados fácilmente disponibles.
En el caso de RRPs leve o moderada (Grado 1 o 2), reducir la velocidad de perfusión y premedicar para perfusiones posteriores.
Interrumpir de inmediato y en forma permanente la administración de Portrazza™ en el caso de RRPs graves (Grado 3 o 4).

Reacciones de la Piel:

En el Estudio 1 se reportaron reacciones de la piel con Portrazza™. La aparición de reacciones de la piel se produjo principalmente durante el primer ciclo de tratamiento. En el caso de reacciones de la piel de Grado 3, modificar la dosis de Portrazza™.

Interrumpir de inmediato y en forma permanente la administración de Portrazza™ en el

caso de reacciones de la piel grave (Grado 4), o en el caso de induración/fibrosis de la piel Grado 3.

Anomalías Electrolíticas:

Monitorear periódicamente a los pacientes para la hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia durante y después del tratamiento con Portrazza™.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:
La lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico:

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

Uso en ancianos:

De los 538 pacientes tratados con Portrazza™+GC en el Estudio 1, el 39% tenía 65 años y más, mientras que el 19,7% tenía 70 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes con 65 años y más y los sujetos más jóvenes, sin embargo, en los pacientes de 70 años y más, el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,03 (0,75; 1,42). No se identificó diferencias entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes en otra experiencia clínica reportada, pero una mayor sensibilidad de algunos pacientes de edad avanzada no puede ser descartada.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo:

Fertilidad:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que Portrazza™ puede deteriorar la fertilidad durante el tratamiento, sin embargo el riesgo de deterioro de la fertilidad a largo plazo es bajo.
No se observaron efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos o femeninos en monos tratados con necitumumab

Anticoncepción:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Portrazza™ puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a evitar quedar embarazada

mientras reciben Portrazza™ y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Portrazza™.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del inserto:

-Eventos tromboembólico.
-Reacciones relacionadas a la perfusión.
-Reacciones de la Piel.

Experiencia en estudios clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de Portrazza™ a través de estudios clínicos, incluyendo 1079 pacientes en el Estudio 1 que recibieron ya sea Portrazza™ en combinación con gemcitabina y cisplatino (GC) o GC solo. Los pacientes de ambos brazos del Estudio 1 estaban autorizados a someterse al tratamiento del estudio de combinación por un máximo de 6 ciclos. Los pacientes en el brazo Portrazza™+GC que no tuvieron progresión, continuaron recibiendo Portrazza™ como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Los pacientes en el brazo Portrazza™+GC recibieron una mediana de 6 ciclos de Portrazza™+GC, y el 48,5% de los pacientes recibieron más de seis ciclos de Portrazza™. Los pacientes en el brazo GC recibieron una mediana de 5 ciclos de G y C, siendo que el 47,9% de los pacientes recibieron seis ciclos.

Los pacientes que continuaron con Portrazza™ como agente único después del término de la quimioterapia (N=27551%) recibieron una mediana de 4 ciclos adicionales (rango de 1-41 ciclos) de Portrazza™.
Estudio 1 - Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas Escamosas – Uso Combinado con Gemcitabina y Cisplatino
En el Estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Portrazza™ con una tasa ≥30% y ≥2% mayor que en el brazo GC fueron reacciones de la piel, y mediante pruebas de laboratorio hipomagnesemia e hipocalcemia.

La Tabla 2 proporciona la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas a medicamento (RAMs) que han sido reportadas en ≥5% de los pacientes tratados con

Portrazza™ en el Estudio 1 y refleja la frecuencia de las RAMs durante la etapa de quimioterapia de combinación del estudio de tratamiento en que se comparó directamente Portrazza™+GC frente a GC.
Las reacciones adversas (todos los grados) clínicamente relevantes informadas en ≥1% y <5% de los pacientes tratados con Portrazza™+GC durante la etapa de quimioterapia fueron: eventos tromboembólicos arteriales (4,3%), infección del tracto urinario (4,1%), disuria (2,4%), disfagia (2,2%), úlceras bucales (1,5%), dolor orofaríngeo (1,1%), espasmos musculares (1,7%), flebitis (1,7%) e hipersensibilidad/RRP (1,5%).

Reacciones de la piel, incluyendo pero no limitada a la erupción cutánea, ocurrieron en el 78,8% de los pacientes tratados con Portrazza™ en el Estudio 1, siendo que fueron serias en el 8,2% de los pacientes (todas de Grado 3) y la tasa de interrupción de Portrazza™ debido a reacciones de la piel fue de 2,2%, incluyendo 1,7% debido a la erupción cutánea

Reacciones relacionadas a la perfusión se produjo en el 1,5% de los pacientes tratados con Portrazza™ en el Estudio 1, siendo que fueron serias en el 0,4% de los pacientes (todas de Grado 3) y la tasa de interrupción de Portrazza™ debido a RRP fue de 0,4%.

De acuerdo con pruebas de laboratorio las siguientes reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente en el brazo Portrazza™+GC comparado con el brazo GC durante la etapa de quimioterapia: hipomagnesemia (todos los grados, 81,3% frente a 70,2%; grado 3 o 4, 18,7% frente a 7,2%), hipocalcemia corregida por la albúmina (todos los grados, 33% frente a 22,9%; grado 3 o 4, 4,2% frente a 2,3%), hipofosfatemia (todos los grados, 23,6% frente a 17,6%; grado 3 o 4, 4,4% frente a 3,2%).

Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En los estudios clínicos, 71 (8,4%) de los 814 pacientes tratados con Portrazza™+GC con muestras de suero post basales fueron positivos cuando evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para anticuerpos anti-necitumumab emergentes del tratamiento.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluyendo los anticuerpos neutralizantes) en el ensayo verse afectada por diversos factores que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de muestra, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de

anticuerpos contra Portrazza™ con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Interacciones:

Los datos de un estudio de interacción que involucro a Portrazza™ y gemcitabina/cisplatino en pacientes con tumores sólidos indican que la farmacocinética de gemcitabina y cisplatino no se alteran cuando se administran conjuntamente con Portrazza™.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Portrazza™ es de 800 mg (dosis absoluta) administrada como perfusión intravenosa durante 50 minutos en los Días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas. Continuar con la administración de Portrazza™ hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Vía de Administración: Perfusión 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. 2016004867, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica
-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
-Inserto versión CDS30OCT14 v 3.0 (30Sep15)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que el balance riesgo beneficio para el producto continua siendo desfavorable, debido a que todos los efectos adversos serios presentados (grado mayor o igual a 3), como hipomagnesemia, embolia pulmonar, hipocalemia, trastornos cutáneos, entre otros, son más frecuentes que la terapia estándar. No se evidencia beneficio con relevancia clínica versus el tratamiento estándar, en tiempo libre de progresión y supervivencia global.

3.1.1.3. KEVZARA®

Expediente : 20107438
Radicado : 2016040180
Fecha : 30/03/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Winthrop Industries

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene 150 mg/1,14 mL de sarilumab.
Cada jeringa pre llenada contiene 200 mg/1,14 mL de sarilumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

Indicaciones: Kevzara® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa (AR) que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores del curso de la Enfermedad (DMARD).

Contraindicaciones: Kevzara® (Sarilumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Precacuciones:

- Inmunosupresión

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en el desarrollo de malignidades, pero se informaron malignidades en los estudios clínicos.

- Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con Keevzara® (Sarilumab) en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

- Vacunación

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA® (Sarilumab) ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron Sarilumab. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de

la terapia con Kevzara® (Sarilumab) debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto a los agentes inmunosupresores

Advertencias:

- Infecciones serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y *Pneumocystis*. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, *Cryptococcus*, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.
No administre Sarilumab a los pacientes con una infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con:
•Infección crónica o recurrente
•Antecedentes de infecciones serias u oportunistas
•Condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
• Exposición a tuberculosis
• Estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.
Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).
Interrumpir el tratamiento con Sarilumab si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.
Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Sarilumab debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.
Tuberculosis
Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara® (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben monitorearse estrechamente por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso los pacientes con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.
Reactivación Viral
Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

- Parámetros de laboratorio:

- Neutrófilos

El tratamiento con Sarilumab estaba asociado con mayor incidencia de la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estaba asociada con mayor incidencia de infecciones, incluso infecciones serias.
• No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm3. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm3, debe descontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
• Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.
• Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

- Recuentos de plaquetas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado en los estudios clínicos con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estaba asociada con eventos de sangrado.
No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm3. En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm3, descontinuar el tratamiento con Sarilumab.
Monitorear las plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas.

- Enzimas hepáticas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con mayor incidencia de la elevación de las transaminasas. Las elevaciones eran transitorias y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos. Se observó

aumento de la frecuencia y de la magnitud de la elevación cuando se combinaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con Sarilumab.
• No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con transaminasas elevadas, ALT o AST superiores a 1.5 x LSN. En los pacientes que desarrollan ALT elevada por encima de 5 x LSN, descontinuar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).
• Monitorear los niveles de ALT y AST 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de función hepática como bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en las elevaciones de transaminasas.

- Anormalidades de lípidos

Los niveles de lípidos pueden reducirse en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos

• Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) y luego en intervalos de aproximadamente 6 meses.

• Tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

- Perforación gastrointestinal:

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos, principalmente como complicación de la diverticulitis. Usar el Sarilumab con cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con nuevos síntomas abdominales.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable:
Muy común ≥ 10%; Común ≥ 1 y < 10%; Poco común ≥ 0,1 y < 1%;
Rara ≥ 0,01 y < 0,1%; Muy rara < 0,01%; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes (≥1%), que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 3% de los pacientes tratados con Kevzara® en combinación con S-DMARD) observadas con Kevzara® en los estudios clínicos fueron neutropenia, ALT aumentada, eritema en el sitio de inyección e infecciones respiratorias superiores.

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo descontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara® 200 mg, Kevzara® 150 mg y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes (>1%) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la descontinuación.

Interacciones:

- Uso concomitante con otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide:

La exposición a Kevzara® no fue afectada con la administración concomitante de Metotrexate. No se investigó Kevzara® en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o DMARD biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

- Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios *in vitro* y estudios humanos *in vivo* limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6Rα como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.
La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o descontinuar KEVZARA® en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.
Debe tenerse cautela cuando se administra concomitantemente KEVZARA® con sustratos de CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la efectividad del sustrato de CYP3A4.

- Vacunas vivas:

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara®.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Kevzara® (Sarilumab) es 200 mg cada dos semanas dada como una inyección subcutánea.

Se recomienda reducción de la dosis de 200 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas para el manejo de neutropenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.

No hay estudios de seguridad de Kevzara® en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

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
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Información para prescribir Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Instrucciones de uso Primera Versión 1.0 Fecha de Aprobación: 13-oct-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 dificulto el estudio para ésta sesión.

3.1.1.4. NUCALA (MEPOLIZUMAB) 100 mg POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
Radicado : 2016067427
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxosmithkline Manufacturing S.P.A

Composición: Cada mL contiene de 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo para solución

Indicaciones: Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Nucala no debe usarse para tratarlas exacerbaciones del asma aguda.
Los eventos adversos o las exacerbaciones relacionados con asma pueden ocurrir durante el tratamiento con NUCALA. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si el asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Nucala.
La descontinuación abrupta de los corticoesteroides después de iniciar el tratamiento con Nucala no se recomienda. Las reducciones en las dosis de corticoesteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración:
Las reacciones sistémicas agudas y retrasadas, lo que incluye reacciones de hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión) han ocurrido después de la administración de Nucala. Estas reacciones por lo general ocurren en un lapso de horas de la administración, pero en algunos casos tienen un inicio retrasado (es decir, días).

Infecciones parasitarias:

Los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos se excluyeron de participar en el programa clínico. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos deben tratarse por la infección antes del tratamiento con Mepolizumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Mepolizumab y no responden al tratamiento contra helmintos, debe considerarse la descontinuación temporal de Nucala.

Reacciones adversas:

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en el asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea Mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52

semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante.
La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10)y rara (≥1/1,000 a <1/100).

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis Infección de vías respiratorias inferiores Infección de vías urinarias	Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo	Eccema	Frecuente
Trastornos musculo esqueléticos y de tejido conjuntivo	Lumbalgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente Frecuente

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones con Mepolizumab.

Dosificación y Grupo Etario:

Nucala debe ser administrado por un profesional en atención a la salud.

Después de la reconstitución, Nucala sólo debe administrarse como inyección subcutánea (p. ej., parte superior del brazo, muslo o abdomen).

Poblaciones:
Adultos:
La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños (hasta 12 años de edad):
La seguridad y eficacia de Nucala no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos (65 años o mayores):
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (véase Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Afección renal:
Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con afección renal.
Afección hepática:
Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con afección hepática.

Vía de Administración:Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Declaración de Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
-Protección de datos no divulgados.
-InsertoGDS04/IPI04 8 abril 2016
-Información para prescribirGDS04/IPI04 8 abril 2016

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

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.5. AKYNZEO®

Expediente : 20110134
Radicado : 2016071402
Fecha : 27/05/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S
Fabricante : Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd

Composición:

Cada Cápsula de gelatina dura contiene: tres tabletas de netupitant 100 mg cada una y una cápsula blanda con 0.5 mg de palonosetrón

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura que contiene en su interior tres tabletas y una cápsula blanda.

Indicaciones:
1. Prevención de la náusea y vómito agudo y tardío asociado a quimioterapia con cisplatino altamente emetizante en pacientes con cáncer
2. Prevención de la náusea y vómito agudo y tardío asociado a quimioterapia moderadamente emetizante en pacientes con cáncer

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Estreñimiento
Síndrome serotoninérgico
Prolongación del intervalo QT
Medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4 como Docetaxel excipientes de la fórmula.

Este medicamento no se debe utilizar para prevenir las náuseas y los vómitos en los días siguientes a la quimioterapia si no están asociados a otra administración de quimioterapia.

No se debe utilizar para tratar las náuseas y los vómitos después de la quimioterapia.
Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave

Este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciban de forma concomitante principios activos por vía oral que se metabolizan principalmente por CYP3A4 y con un margen terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, everolimús, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina

Netupitant puede también afectar a la eficacia de los medicamentos quimioterapéuticos que necesitan la activación por el metabolismo de CYP3A4.
Akynzeo® contiene sorbitol y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento los pacientes con hipersensibilidad conocida a los cacahuates o a la soya deben ser estrechamente controlados por si presentan signos de reacción alérgica.

Reacciones adversas:

Cefalea (3,6 %), estreñimiento (3,0 %) y fatiga (1,2 %). Ninguna de estas reacciones fue grave.

Interacciones:

Cuando Akynzeo® se utiliza de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de netupitant. Cuando Akynzeo® se utiliza de forma concomitante con medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4, podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de netupitant y, por tanto, disminuir la eficacia. Este medicamento puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que se metabolizan por CYP3A4.

Interacción con sustratos de CYP3A4:

-Dexametasona

-Midazolam o de otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4 (alprazolam, triazolam)

-Medicamentos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]

-La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) se debe abordar con precaución, y se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

-Se recomienda precaución cuando se administre netupitant junto con un sustrato oral de esta enzima (por ejemplo, zidovudina, ácido valproico, morfina).

-Se recomienda precaución cuando se administre netupitant junto con digoxina o con otros sustratos de P-gp como dabigatrán o colchicina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Se debe administrar una cápsula que contiene 300 mg de Netupitan y 0,5 de Palonosetrón. Aproximadamente una hora antes de comenzar cada ciclo de quimioterapia., puede tomarse con o sin alimentos.

Akynzeo® se toma antes de la quimioterapia para prevenir las náuseas y los vómitos. No tome Akynzeo® en los días posteriores a la quimioterapia, a menos que esté a punto de recibir otro ciclo de quimioterapia.
Se debe reducir la dosis recomendada de dexametasona oral en un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con Akynzeo®

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
-Protección de información no divulgada
-Inserto Versión 1 fecha 31 de Marzo de 2016
-Información para prescribir Versión 1 fecha 31 de Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe presentar estudio clínicos adicionales con la asociación propuesta teniendo en cuenta que en la información propuesta no se encuentra evidencia sólida de la utilidad de la asociación frente a los principios activos por separado, especialmente en comparación con el palonosentron.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que el principio activo netupitant no se encuentra incluido en normas farmacológicas, la Sala considera que es necesario que se presente la información preclínica y clínica que permita conocer su perfil de seguridad y eficacia.

3.1.1.6. NITINE

Expediente : 20110232
Radicado : 2016072668
Fecha : 01/06/2016
Interesado : Vexxor Medical INC.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición:

Cada Cápsula de 2 mg contiene:
Nitisinona 2 mg

Cada Cápsula de 5 mg contiene:
Nitisinona 5 mg

Cada Cápsula de 10 mg contiene:
Nitisinona 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Inhibidor enzimático. Tratamiento de tirosimemia tipo I, enfermedad pediátrica poco frecuente causada por una deficiencia de la fumaryl acetoacetato hidrolasa (FAH), una enzima esencial en la vía de catabolismo de la tirosina. La deficiencia de FAH lleva a la acumulación de sustancias tóxicas en el cuerpo, ocasionando daños en hígado y riñón.
Nitisinona es también usada en el tratamiento de condiciones relacionadas con alcaptonurias no severas.

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT1. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y Advertencias:

Interacciones:

No se dispone de estudios formales de interacción con otros medicamentos. Nitisinona se metaboliza in vitro por la CYP 3A4 y por lo tanto puede ser necesario ajuste de la dosis, cuando la Nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.
Basándose en estudios in vitro no se espera que la Nitisinona inhiba las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. No hay estudios formales de interacción con alimentos. Sin embargo, la Nitisinona ha sido co-administrada con alimentos durante los estudios de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que si al iniciar el tratamiento con Nitisinona debe mantenerse sobre una base rutinaria de alimentos.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen aún datos suficientes sobre la utilización de Nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Nitisinona no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia:
No se ha determinado si la Nitisinona se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición a Nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar, ya que el riesgo para el lactante no puede excluirse
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No están disponibles estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

A continuación se enumeran Las reacciones adversas posibles relacionadas con el tratamiento, clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta.
Las frecuencias se clasifican como muy frecuentes (1/10), frecuentes (entre 1/100 y 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y no conocida (que no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

De sangre y del sistema linfático
Frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia

Poco frecuentes: leucocitosis
Trastornos oculares
Frecuentes: conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular
Poco frecuente: blefaritis
La piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito
El tratamiento con Nitisinona está asociado con niveles elevados de tirosina. Los niveles elevados de tirosina se han asociado con opacidad corneal y lesiones hiperqueratósicas. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.
La nitisinona se metaboliza *in vitro* por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.
A partir de los estudios realizados in vitro, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.
No se han realizado estudios formales de interacción con alimentos con Orfadin cápsulas duras. No obstante, la nitisinona se ha administrado junto con alimentos durante la generación de datos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que, si se inicia el tratamiento de nitisinona con Orfadin cápsulas duras con alimentos, se debe mantener de manera rutinaria.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

El tratamiento con Nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con HT-1. El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad debe iniciarse tan pronto como sea posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y la enfermedad renal. Adjunto al tratamiento Nitisinona, es necesaria una dieta pobre en fenilalanina y tirosina y debería ser seguido por el seguimiento de los aminoácidos plasmáticos.

La dosis de Nitisinona debería ajustarse individualmente.

La dosis inicial recomendada en la población pediátrica y de adultos es de 1 mg / kg de peso corporal / día dividida en 2 dosis administradas por vía oral

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Inserto radicado bajo número 2016072668
-Inclusión del producto nitisinona como medicamento vital no disponible, a la luz del Decreto 481 de 2004.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar información pos comercialización de los países en los que actualmente se encuentra comercializado, en especial lo relacionado con el deterioro de la función cognitiva.

3.1.1.7. RIFANIL®

Expediente : 20110687
Radicado : 2016077202
Fecha : 10/06/2016
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene rifapentina 150 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Rifanil® está indicado en adultos en combinación con uno o más fármacos antituberculosos para el tratamiento de la fase inicial y la fase de continuación de la tuberculosis pulmonar activa causada por cepas susceptibles a la rifapentina. También está indicado en combinación con isoniazida, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente.

Contraindicaciones: Rifanil® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Rifanil® debe ser administrado con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto se recomienda cambiar ó complementar con otro método de anticoncepción disponible.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifapentina son: hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

Interacciones:

La rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifanil®, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

Dosificación y Grupo Etario:

Tuberculosis pulmonar activa:

Adultos:

Fase inicial: 600 mg dos veces por semana durante 2 meses, con no menos de 72 horas entre dosis, en combinación con uno o más fármacos antituberculosos.

Fase de continuación: 600 mg una vez por semana durante 4 meses, en combinación con isoniazida u otro fármaco antituberculoso adecuado.

Profilaxis de la tuberculosis latente:

Debe ser administrado en combinación con isoniazida una vez por semana durante 12 semanas en base al peso corporal del paciente:

Rango de peso	Dosis RIFANIL®	Número de tabletas de RIFANIL®
10-14 kg	300 mg	2
14.1-25 kg	450 mg	3
25.1-32 kg	600 mg	4
32.1-50 kg	750 mg	5
>50 kg	900 mg	6

* RIFANIL® debe ser administrado junto con alimentos, si es posible.

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia para ser estudiado junto con el alcance realizado con radicado número 2016092427 para el producto de la referencia.

3.1.1.8. ZINOSAL 12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20110672
Radicado : 2016076844
Fecha : 09/06/2016
Interesado : Novamed S.A
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

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

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:

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

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

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

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

Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios

inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas.

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

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

Reacciones adversas:

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento. Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales,

	Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepatobiliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

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

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

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

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:
El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO.

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

Mianserina: debido al efecto antagonista observado en modelos animales.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:
La dosis normal es de 3 comprimidos recubiertos con película al día (12, 5 mg de tianeptina sódica), uno por la mañana, uno al mediodía y uno por la noche.
Los comprimidos deben tomarse antes de las comidas.
Los comprimidos deben tragarse enteros con ayuda de un poco de agua.
Uso en pacientes mayores de 70 años:
La dosis en los pacientes mayores de 70 años deberá reducirse a 2 comprimidos al día.
Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años):
Zinosal no debe administrarse normalmente a niños y adolescentes.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
La dosis en los pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse a 2 comprimidos al día.
No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis.
Duración del tratamiento:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado 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 emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.1.9. PIXUVRI 29 mg

Expediente : 20104347
Radicado : 2015172689
Fecha : 16/06/2016
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición: Cada vial contiene dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión / Polvo liofilizado de color azul oscuro.

Presentaciones: Vial de vidrio del tipo I con tapón de caucho de butilo gris con cierre de aluminio y tapa de plástico rojo que contiene 50 mg

Indicaciones: Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. No se ha establecido el beneficio del tratamiento con pixantrona en pacientes cuando se utiliza como quimioterapia de quinta línea o más en pacientes refractarios al tratamiento anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Pixantrona Dimaleato o a alguno de los excipientes.

- Inmunización con vacunas de virus vivos.
- Depresión profunda de la médula ósea.
- Alteración grave de la función hepática.

Precauciones y Advertencias: Todo tratamiento inicial con Pixuvri debe ir precedido de una cuidadosa evaluación basal de los recuentos sanguíneos, los niveles séricos de bilirrubina total, los niveles séricos de creatinina total y la función cardíaca, medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Mielodepresión:

Se puede producir una mielodepresión intensa. Los pacientes tratados con Pixuvri son propensos a experimentar mielodepresión (neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia), cuya manifestación predominante es la neutropenia. Con la dosis y la posología recomendadas, la neutropenia suele ser transitoria, alcanzando su punto más bajo en los días 15-22 después de la administración en los días 1, 8 y 15; la recuperación suele producirse el día 28.

Es necesario controlar cuidadosamente los recuentos sanguíneos, incluidos los leucocitos, eritrocitos, plaquetas y recuento absoluto de neutrófilos. Se pueden utilizar factores de crecimiento hematopoyético recombinantes de acuerdo con las directrices institucionales o de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Se debe contemplar la modificación de la dosis.

Cardiotoxicidad:

Se pueden producir cambios de la función cardíaca, entre ellos disminución de la FEVI o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mortal, durante el tratamiento con Pixuvri o después de él.

La enfermedad cardiovascular activa o latente, el tratamiento previo con antraciclinas o antraquinonas, la radioterapia previa o concurrente en la zona del mediastino o el uso concurrente de otros medicamentos cardiotóxicos pueden incrementar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se puede producir toxicidad cardíaca con Pixuvri independientemente de la presencia de factores de riesgo cardíaco.

Los pacientes con cardiopatía o con factores de riesgo como un valor basal de la FEVI <45 % por ventriculografía nuclear (MUGA), alteraciones cardiovasculares clínicamente significativas (de grado 3 o 4 de la New York Heart Association [NYHA]), infarto de miocardio en los últimos 6 meses, arritmia grave, hipertensión no controlada, angina de pecho no controlada, o dosis acumuladas anteriores de doxorrubicina o su equivalente que superen los 450 mg/m^2 se deben someter a una consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio antes de recibir tratamiento con Pixuvri.

Se debe controlar la función cardíaca antes de iniciar un tratamiento con Pixuvri, y después periódicamente. Si se demuestra toxicidad cardíaca durante el tratamiento, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento continuado con Pixuvri.

Cáncer secundario:

El desarrollo de un cáncer hematológico, como la leucemia mielógena aguda (LMA) secundaria o el síndrome mielodisplásico (SMD), es un riesgo reconocido asociado

con el tratamiento con antraciclina y otros inhibidores de la topoisomerasa II. La aparición de cánceres secundarios, incluyendo LMA y SMD, puede ocurrir durante o después del tratamiento con Pixuvri.

Infección:

Durante los ensayos clínicos se han registrado infecciones, entre ellas neumonía, celulitis, bronquitis y sepsis. Las infecciones se han asociado con hospitalización, choque séptico y la muerte. Los pacientes con neutropenia son más propensos a las infecciones, aunque en los estudios clínicos no hubo aumento de la incidencia de infecciones atípicas de difícil tratamiento, tales como las infecciones micóticas sistémicas o las infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*.

No se debe administrar Pixuvri a pacientes con una infección activa grave ni a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con afecciones subyacentes que puedan predisponerles aún más a una infección grave.

Síndrome de lisis tumoral:

La pixantrona puede inducir hiperuricemia como consecuencia del extenso catabolismo de purinas que acompaña a la lisis rápida de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral) inducida por el fármaco y puede provocar desequilibrios electrolíticos, que pueden ocasionar daños renales. Hay que evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento en pacientes con alto riesgo de lisis tumoral (LDH elevada, alto volumen tumoral, altos niveles basales de ácido úrico o de fosfato sérico). La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol u otros agentes para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Inmunización:

La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante el tratamiento con Pixuvri. La inmunización con vacunas de virus vivos está contraindicada debido a la inmunodepresión asociada con el tratamiento con Pixuvri.

Extravasación:

Si se produce una extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Las propiedades no vesicantes de Pixuvri reducen al mínimo el riesgo de una reacción local tras la extravasación.

Prevención de reacciones de fotosensibilidad:

La fotosensibilidad es un posible riesgo basado en datos preclínicos *in vitro* e *in vivo* y no se han registrado casos confirmados en el programa de ensayos clínicos. Como medida de precaución, se debe recomendar a los pacientes que utilicen estrategias de protección solar, entre ellas la ropa protectora del sol y el uso de protector solar. Como la mayor parte de las reacciones de fotosensibilidad inducidas por medicamentos se deben a longitudes de onda del intervalo UV-A, se recomienda un protector solar con fuerte absorción de UV-A.

Pacientes que siguen una dieta con restricción de sodio:

Este medicamento contiene aproximadamente 1.000 mg (43 mmol) de sodio por dosis, después de la dilución. Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 50 mg/m^2 de pixantrona los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta un máximo de 6 ciclos

Vía de Administración: Intravenoso

Interacciones: No se han registrado interacciones medicamentosas en seres humanos y no se han realizado ensayos de interacción entre fármacos en seres humanos.

Efectos Adversos: La toxicidad más frecuente es la depresión de la médula ósea, especialmente de la línea de los neutrófilos. Aunque la incidencia de depresión medular grave con consecuencias clínicas es relativamente baja, se controló estrechamente a los pacientes tratados con Pixuvri mediante recuentos sanguíneos frecuentes, particularmente para descartar la neutropenia. La incidencia de infecciones graves fue baja y no se observaron infecciones oportunistas asociadas con la inmunodepresión. Aunque la aparición de toxicidad cardíaca manifestada por ICC parece ser menor de lo que cabría esperar con medicamentos relacionados, tales como las antraciclinas, se recomienda el control de la FEVI, ya sea por exploraciones MUGA o ecográficas, para evaluar la cardiotoxicidad subclínica. La experiencia con pixantrona se limita a pacientes con FEVI ≥ 45 %, y la mayoría de los pacientes tenían valores ≥50 %. La experiencia de la administración de Pixuvri a pacientes con un deterioro cardíaco más significativo es limitada, y solo debe llevarse a cabo en el contexto de un ensayo clínico. Otras reacciones adversas que se observan con más frecuencia, como náuseas, vómitos y diarrea, fueron en general poco frecuentes, leves, reversibles, manejables y esperadas en pacientes tratados

con agentes citotóxicos. Los efectos sobre la función hepática o renal fueron mínimos o inexistentes.

Reacciones a la perfusión
Se puede producir raramente dolor/enrojecimiento en el lugar de la inyección durante la perfusión de Pixuvri. Informe de inmediato a la persona que le administra la perfusión si siente dolor o si el lugar de la inyección enrojece. Tal vez haya que reducir la velocidad de perfusión o detenerla. Cuando desaparezcan o mejoren estos síntomas, la perfusión puede continuar.

Pixuvri tiene un color azul intenso y durante varios días después de recibir Pixuvri, la piel y los ojos pueden adquirir una coloración azulada, y la orina puede tener una coloración azulada. La coloración de la piel desaparece por lo general en pocos días o semanas a medida que se depura el medicamento.

Corazón
Existe la posibilidad de que la función de bombeo del corazón pueda disminuir como consecuencia del tratamiento o incluso se podría presentar una enfermedad grave llamada insuficiencia cardíaca, sobre todo si la función del corazón ya estaba deteriorada al principio del tratamiento con Pixuvri. Su médico vigilará el funcionamiento del corazón si hay algún signo o síntoma de que se vea afectado.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Náuseas, vómitos.
- Coloración de la piel.
- Adelgazamiento o pérdida de pelo.
- Coloración anormal de la orina.
- Debilidad física.
- Bajo número de glóbulos blancos, bajo número de glóbulos rojos (anemia) y bajo número de plaquetas en la sangre (puede requerir transfusión).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Infecciones, tales como infección pulmonar, infecciones de la piel, infecciones con recuentos bajos de glóbulos blancos, candidiasis oral.
- Fiebre.
- Alteraciones del gusto.
- Sensaciones anormales de la piel tales como entumecimiento, hormigueo, pinchazos (parestesia)
- Dolor de cabeza.
- Somnolencia.
- Cansancio.
- Inflamación de los ojos (conjuntivitis).
- Diarrea.
- Dolor en el abdomen.

- Inflamación o ulceración de la garganta y la boca.
- Boca seca, estreñimiento, indigestión, pérdida del apetito.
- Cambios en la piel como enrojecimiento y picor de la piel, cambios en las uñas.
- Daño en el corazón, disminución de la capacidad del corazón para bombear sangre, bloqueo de las señales eléctricas en el corazón, ritmo cardíaco irregular o rápido.
- Baja tensión arterial.
- Coloración de las venas, piel pálida.
- Falta de aliento, tos.
- Sangre en la orina.
- Exceso de proteínas en la orina.
- Hinchazón de piernas o tobillos u otras partes del cuerpo.
- Dolor de huesos.
- Dolor torácico.
- Bajos niveles de fosfato en la sangre.
- Análisis de sangre anormales de la función hepática o renal.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Infecciones graves como choque séptico, bronquitis, neumonía, candidiasis, celulitis, meningitis, gastroenteritis.
- Infecciones víricas como el herpes zóster o reactivación de otros virus como el herpes de la boca.
- Nerviosismo, insomnio.
- Pérdida de energía.
- Mareo, vértigo.
- Sequedad del ojo.
- Entumecimiento de la boca.
- Infección de la córnea.
- Alergia al medicamento.
- Disminución del nivel de calcio y sodio en la sangre, aumento del nivel de ácido úrico en la sangre.
- Inflamación o acumulación de líquido alrededor de los pulmones.
- Moqueo nasal.
- Hemorragias, tales como hemorragia intestinal, manchas moradas en el cuerpo debidas a la rotura de vasos sanguíneos.
- Irritación de las venas.
- Sudores nocturnos.
- Latido irregular del corazón.
- Erecciones espontáneas.
- Erupciones o ulceración de la piel.
- Dolor, hinchazón, debilidad, rigidez de las articulaciones o músculos.
- Disminución del caudal urinario.
- Pérdida de peso.
- Aumento de bilirrubina en la sangre o en la orina.

- Inflamación del esófago.
- Dolor de cuello, espalda, extremidades.
- Infección de las uñas.
- Progresión de una neoplasia (tumor).
- Nuevos tipos de cáncer de la médula ósea o de la sangre, como la leucemia mielógena aguda (LMA) o el síndrome mielodisplásico (SMD)
- Insuficiencia de la médula ósea.
- Aumento de los eosinófilos en la sangre.

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. 2016004892, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.1.7., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No 2015172689

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 el interesado no respondió satisfactoriamente a lo solicitado en al Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.1.7., puesto que específicamente se le solicitó explicar como subsanar la inclusión de solo 140 pacientes, menos del 50% de lo proyectado en el estudio PIX-301 (estudio fundamental). Lo anterior hace que los resultados no alcancen la potencia estadística propuesta por el mismo interesado y no permite concluir sobre la real seguridad y eficacia del producto de la referencia, en vista de la falta de contundencia de los desenlaces trazados.

3.1.1.10. RUCONEST®

Expediente : 20105614
Radicado : 2016018226
Fecha : 16/02/2016
Interesado : Cytobioteck S.A.S.
Fabricante : Pharming Group N.V

Composición: Un vial contiene 2.100 unidades de Conestat alfa, equivalentes a 2.100 unidades por 14 mL después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/mL.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos.

Contraindicaciones:

Ruconest® está contraindicado en:

1. Pacientes con antecedentes de alergia a los conejos o los productos derivados de conejo.
2. Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata a las preparaciones de inhibidor de estearasa C1 que amenazan la vida, incluyendo anafilaxis.

Precauciones y Advertencias:

1. Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad graves pueden ocurrir. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y / o anafilaxia durante o después de la inyección de
Ruconest®. Si se producen síntomas, interrumpa el tratamiento Ruconest e instaure el tratamiento apropiado. Debido a que las reacciones de hipersensibilidad pueden tener síntomas similares a los ataques de AEH, métodos de tratamiento deben ser considerados cuidadosamente.
2. Eventos tromboembólicos: Eventos tromboembólicos venosos y arterialdores de la estearasa C1 del plasma en los pacientes con factores de riesgo. Los factores de riesgo pueden incluir la presencia de un dispositivo de catéter venoso / Acceso mora, historia previa de trombosis, aterosclerosis subyacente, el uso de anticonceptivos orales o ciertos andrógenos, la obesidad mórbida, y la inmovilidad. Monitorear los pacientes con factores de riesgo conocidos para eventos TE durante y después de la administración Ruconest.

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se realizarán análisis para detectar la presencia de anticuerpos IgE contra alergenos de conejo en estos pacientes, empleando una prueba validada para anticuerpos IgE contra el epitelio de conejo (caspa), por ejemplo, el sistema ImmunoCap. Sólo podrán recibir tratamiento con Ruconest los pacientes que den resultados negativos en esta prueba. La prueba de anticuerpos IgE debe repetirse una vez al año o después de 10 tratamientos, sea cual sea el primero que aplique. No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad. Durante el período de administración se vigilará estrechamente a los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les

informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son habones, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico. En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia. Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest. Se debe informar a los pacientes con alergia a la leche de vaca de que podrían reaccionar a Ruconest. Se puede realizar una prueba intraepidérmica para descartar la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja. Sodio Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias en los estudios clínicos de RUCONEST® fueron anafilaxis. Las reacciones adversas más comunes (≥ 2%) reportadas en todos los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, náusea y diarrea.

Interacciones: No se han ejecutado estudios de interacciones. En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1INH. Ruconest no debe administrarse simultáneamente

Dosificación y Grupo Etario:

– Adultos hasta 84 kg de peso corporal
Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.
– Adultos de 84 kg de peso corporal o mayor
Una inyección intravenosa de 4.200 U (dos viales).
En la mayor parte de los casos, una sola inyección de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.
Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una segunda dosis (50 U/kg de peso corporal hasta 4200 U).
No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

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
-Declarar como nueva entidad química según lo estbalecido en el Decreto 2085 de 2002
-Inserto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar todo lo relacionado con el sistema de expresión y transformación del producto de la referencia.

3.1.1.11. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 20107051
Radicado : 2016035616
Fecha : 17/03/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Farmacéutica, S.A

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg, 20 mg y 30 mg de panobiniostat
Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Farydak® en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 2 terapias previas incluyendo Bortezomib y un agente inmunomodulador.

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

Precauciones y Advertencias:

♦Disminuciones en el hemograma: Es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Farydak y durante el mismo. La cifra de trombocitos (plaquetas) debe ser ≥100 x 10^9/l antes de iniciar el tratamiento o de comenzar cualquier ciclo terapéutico, y la cifra absoluta de neutrófilos debe ser ≥1,0 x 10^9/l antes de iniciar el tratamiento. ♦Hemorragia: Tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de

hemorragia, sobre todo en los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes. ♦Infección: Tanto los médicos como los pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección. No debe instaurarse un tratamiento con Farydak en pacientes con infecciones activas; es necesario tratar las infecciones en curso antes de comenzar el tratamiento con Farydak y supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento. Ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antiinfeccioso adecuado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Farydak. ♦Trastornos gastrointestinales: Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrólitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos. ♦Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local. Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente. ♦Alteraciones electrocardiográficas: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrólitos (p.ej., potasio, magnesio y fosfato) y del ECG. Farydak ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, como los pacientes con síndrome de QT largo o con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente importante. No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc. ♦Hepatotoxicidad: Se debe vigilar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos. ♦Inductores potentes del CYP3A4: Pueden reducir la eficacia del panobinostat; debe evitarse su uso simultáneo. ♦Población anciana: En los pacientes de más de 65 años de edad la supervisión debe ser más frecuente. Se debe considerar la conveniencia de un ajuste de dosis en los pacientes de edad igual o superior a 75 años.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad reproductora: ♦Embarazo: Farydak sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto. ♦Lactancia: Se debe optar por amamantar (y no usar Farydak) o por usar Farydak (y no amamantar), tomando en consideración la importancia de este medicamento para la madre. ♦Mujeres y hombres con capacidad reproductora: En las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak, y se les debe recomendar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el fármaco y al menos durante 3 meses después de la última dosis. Los hombres sexualmente activos deben utilizar preservativos durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes. Las parejas femeninas de los varones sexualmente activos que reciban tratamiento deben usar también un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por

espacio de seis meses después de que su pareja masculina haya dejado de tomar Farydak. A juzgar por los datos preclínicos, el tratamiento con Farydak puede menoscabar la fecundidad masculina.

Reacciones adversas:

♦Muy frecuentes (≥10%): Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, insomnio, cefalea, mareo, hipotensión, disnea, tos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, disminución de peso, falta de apetito. ♦Frecuentes (1 a 10%): Choque septicémico, septicemia, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal, hematuria, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, otitis media, celulitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis, hipotiroidismo, hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia, hemorragia conjuntival, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, hipertensión, hematoma, insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, disfunción hepática, lesiones cutáneas, exantema, eritema, hinchazón de articulaciones, incontinencia urinaria, escalofríos, malestar general, aumento de urea en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. ♦Infrecuente (0,1 a 1%): Choque hemorrágico, hematemesis, neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis, infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, hemoptisis, colitis, dolor gastrointestinal, petequia.
Anomalías de laboratorio: ♦Muy frecuentes (≥10%): Trombocitopenia, neutropenia, linfocitopenia, leucocitopenia, anemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina-transaminasa (ALT o SGPT), aumento de aspartato-transaminasa (AST o SGOT), aumento de creatinina en sangre.

Interacciones:

♦Se debe contemplar una reducción de la dosis de Farydak cuando se emplea junto con inhibidores potentes del CYP3A, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el posaconazol y la nefazodona, entre otros. ♦No se debe consumir carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo. ♦Hay que evitar la administración simultánea de sustratos sensibles del CYP2D6 (como la atomoxetina, la desipramina, el dextrometorfano, el metoprolol, el nebivolol, la perfenazina, la tolterodina y la venlafaxina, entre otros) o substratos del CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico (como la tioridazina y la pimozida, entre otros). Si el uso simultáneo resulta inevitable, deberá supervisarse a los pacientes con frecuencia para identificar posibles reacciones adversas. ♦No se

recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: ♦La dosis inicial recomendada de panobinostat (Farydak) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los pacientes con beneficio clínico continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. La terapia dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas). ♦Las cápsulas de Farydak pueden tomarse con o sin alimentos. ♦Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen terapéutico en función de la tolerabilidad y las reacciones adversas del paciente. Si fuera necesario disminuir la dosis, esta se reducirá por escalones de 5 mg diarios. ♦La dosis se reduce a 10 mg cuando se administra simultáneamente con un inhibidor potente del CYP3A.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): ♦No se han realizado estudios, ni el uso de Farydak es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Poblaciones especiales de pacientes: ♦Disfunción renal: Leve o grave: no requiere ningún ajuste. Nefropatía terminal o pacientes en diálisis: no se ha estudiado. ♦Disfunción hepática: Leve: dosis inicial de 15 mg. Moderada: dosis inicial de 10 mg. Grave: no se ha estudiado. Es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los acontecimientos adversos en los pacientes con disfunción hepática ♦Pacientes de edad avanzada: Pacientes de edad ≥65 años: no es necesario ajustar la dosis inicial. Pacientes de edad > 75 años: considerar la conveniencia de utilizar una dosis inicial de 15 mg y, si es tolerada, aumentarla a 20 mg en el segundo ciclo. Se debe supervisar con mayor frecuencia a los pacientes mayores de 65 años prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y los efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Prospecto Internacional IPL .Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 4 de diciembre de 2015
- Información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS . Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 2 de diciembre de 2015
- Información Sucinta BSS. Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 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 dificulto el estudio para ésta sesión.

3.1.1.12. NINLARO

Expediente : 20101199
Radicado : 2015144332
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Takeda S.A.S
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición: Cada capsula contiene 5.7 mg, 4.3 mg o 3.3 mg de Ixazomib Citrato equivalente a 4 mg, 3 mg, o 2.3 mg de Ixazomib.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Ixazomib está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

Las mujeres deben evitar quedar en embarazo mientras que son tratadas con Ixazomib.

Ixasomib es usado en combinación con lenalidomida. Refiérase a la información del producto lenalidomida acerca de la contraindicación del uso de lenalidomida durante el embarazo

Trombocitopenia:

Trombocitopenia ha sido reportada con Ixazomib con nadir de plaquetas normalmente se produce entre los días 14 a 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación los niveles basales para el inicio del próximo ciclo.

2% de los pacientes en el régimen de Ixazomib y 1% de los pacientes en el régimen de placebo tuvieron un recuento de plaquetas ≤ 10.000 / mm^3 durante el tratamiento. Menos de 1% de los pacientes en ambos regímenes tuvieron un recuento de plaquetas ≤ 5.000 / mm^3 durante el tratamiento. La trombocitopenia resultó en la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en <1% de los pacientes en el régimen de Ixazomib y 2% de los pacientes en el régimen de placebo. La trombocitopenia no dio lugar a un aumento de los eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitoree el recuento de plaquetas por lo menos mensualmente durante el tratamiento con Ixazomib. Considere un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información del producto lenalidomida. El manejo de la trombocitopenia se realiza con modificaciones de la dosis y transfusiones de plaquetas de acuerdo a guías de manejo estándar.

Toxicidades gastrointestinales:

Náuseas, vómitos y diarrea leve han sido reportados con ixazomib, ocasionalmente se requiere el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos, y cuidado de soporte. Diarrea dio lugar a la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y <1% de los pacientes en el régimen de placebo. Ajustar la dosificación para síntomas severos.

Reacciones adversas:

La población de seguridad del estudio clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, incluyó 720 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario, quienes recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen ixazomib; N = 360) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 360).

Las reacciones adversas más frecuentes en el régimen de ixazomib (≥ 20%) fueron diarrea, estreñimiento, trombocitopenia, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, vómitos y dolor de espalda. Reacciones adversas graves notificadas en ≥ 2% de los pacientes incluyen trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, uno o más de los tres fármacos se interrumpió en ≤ 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib

Interacciones:

Inductores potentes del CYP3A:

No se recomienda la administración concomitante de ixazomib con inductores potentes del CYP3A.

Dosificación y Grupo Etario:

Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona:

La dosis inicial recomendada de ixazomib es 4 mg (una cápsula) administrada por vía oral una vez por semana en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg diarios en los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Recuento absoluto de neutrófilos debe ser ≥ 1.000 / mm3
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 / mm^3
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, ser ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas o perdidas:

En el caso de que una dosis ixazomib se retrasa o se pierde, la dosis debe ser tomada sólo si la dosis siguiente es ≥ 72 horas de distancia. Una dosis perdida no debe tomarse dentro de las 72 horas de la dosis siguiente. Una doble dosis no debe ser tomada para compensar la dosis olvidada.
Si un paciente vomita después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis, sino que debe reanudar la dosificación en el momento de tomar la próxima dosis.

Poblaciones especiales de pacientes:

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ajustar la dosis de ixazomib para los pacientes mayores de 65 años de edad a partir de los resultados de análisis farmacocinética.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la eficacia entre los pacientes menores de 65 años de edad y los pacientes de 65 años de edad o más.

Pacientes pediátricos:
La seguridad y eficacia de ixazomib en niños menores de 18 años de edad no han sido establecidas.
No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia hepática leve en base a los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. Se recomienda una dosis inicial menor de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa en base a los resultados de un estudio farmacocinética.

Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Ixazomib no es dializable, por lo que se puede administrar sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

Método de Administración:
Ixazomib debe tomarse aproximadamente a la misma hora en los días 1, 8 y 15, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de las comidas. La cápsula debe tragarse entera con agua. La cápsula no debe ser aplastada, masticada o abierta.

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. 2016003449 generado por conceto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.12., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica
-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002

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 los datos presentados (hasta julio de 2015) de supervivencia global son inmaduros, dado que no muestran aún una relevancia clínica significativa con respecto a la terapia estándar, por lo que la Sala considera necesario esperar a fases más avanzadas del estudio clínico en curso.

Adicionalmente, no se incluyeron datos de calidad de vidad que permitieran hacer una evaluación integral del balance riesgo/beneficio.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. PROLIA® 60 mg/mL

Expediente : 20028103
Radicado : 2016053522
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 1 mL contiene denosumab 60 mg (60 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Osteoporosis Postmenopáusica:

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal:

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en Hombres:

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia.

Hipersensibilidad clínicamente significante a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia.

Precauciones y Advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej, extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONJ puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONJ en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasia), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Reacciones adversas:

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. Se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy rara	< 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	No común	Celulitis
Trastornos metabólicos y nutricionales	Rara	Hipocalcemia[1]
Trastornos oculares	Común	Cataratas[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No común	Eccema[3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Rara Muy rara	Dolor en las extremidades Osteonecrosis mandibular Fractura femoral atípica[1,4]

[1] Véase Advertencias y Precauciones
[2] En hombres con cáncer de próstata que reciben terapia con privación de andrógenos
[3] incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto.
[4] Se reportaron fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con Prolia en el programa de estudios clínicos en osteoporosis.

Interacciones:

Prolia (60 mg subcutáneamente) no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), indicando que no debería afectar la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta enzima.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

La dosis recomendada de Prolia consiste en una sola inyección subcutánea de 60 mg, administrada una vez cada 6 meses.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Poblaciones:

Niños:

Prolia no se recomienda en pacientes pediátricos, ya que aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de Prolia en el grupo de edad pediátrica. En estudios realizados en animales, la inhibición del ligando RANK/RANK (RANKL), con un constructo de osteoprotegerina enlazada a Fc (OPG-Fc), se ha relacionado con la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de dientes. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisiarias abiertas, así como de inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de Edad Avanzada:

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia Renal:

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis.

Insuficiencia Hepática:

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de Prolia en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
-Inserto versión 1 de Abril de 2016
-Información para prescribir versión 1 de Abril de 2016

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:

Composición:

Cada 1 mL contiene denosumab 60 mg (60 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Osteoporosis Postmenopáusica:

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal:

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en Hombres:

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia.

Hipersensibilidad clínicamente significante a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia.

Precauciones y Advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab

(0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej, extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONJ puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONJ en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasia), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos

eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Reacciones adversas:

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. Se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	**≥ 1 en 10**
Común	**≥ 1 en 100 y < 1 en 10**
No común	**≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100**
Rara	**≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000**
Muy rara	**< 1/10.000**

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	No común	Celulitis
Trastornos metabólicos y nutricionales	Rara	Hipocalcemia[1]
Trastornos oculares	Común	Cataratas[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No común	Eccema[3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Rara Muy rara	Dolor en las extremidades Osteonecrosis mandibular Fractura femoral atípica[1,4]

[1] Véase Advertencias y Precauciones
[2] En hombres con cáncer de próstata que reciben terapia con privación de andrógenos
[3] incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto.
[4] Se reportaron fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con Prolia en el programa de estudios clínicos en osteoporosis.

Interacciones:

Prolia (60 mg subcutáneamente) no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), indicando que no debería afectar la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta enzima.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

La dosis recomendada de Prolia consiste en una sola inyección subcutánea de 60 mg, administrada una vez cada 6 meses.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Poblaciones:

Niños:

Prolia no se recomienda en pacientes pediátricos, ya que aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de Prolia en el grupo de edad pediátrica. En estudios realizados en animales, la inhibición del ligando RANK/RANK (RANKL), con un constructo de osteoprotegerina enlazada a Fc (OPG-Fc), se ha relacionado con la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de dientes. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisiarias abiertas, así como de inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de Edad Avanzada:

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia Renal:

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis.

Insuficiencia Hepática:

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de Prolia en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 de Abril de 2016 y la información para prescribir versión 1 de Abril de 2016.

3.1.3.2. HEPATECT®CP 500 UI (INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Expediente : 19966282
Radicado : 2016068139
Fecha : 23/05/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición:

1 mL de solución contiene proteina 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96% contenido de anticuerpos anti HBS (distribución aprox. de las subclases de IgG1: 59%; IgG2: 35.0%; IgG3:3.0%; IgG4:3.0% inmunoglobulina a menor de 2.0 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución para administración intravenosa

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmuboglobulina A (IgA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

Precauciones y Advertencias:

Se han asociado complicaciones tromboembólicas con el uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda tener precaución especialmente en el caso de pacientes con factores de riesgo trombóticos.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs deben ser monitoreados en forma regular en los sueros de los pacientes.
Algunas reacciones adversas severas al medicamento pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada en "4.2 Método de administración" debe seguirse de acuerdo a las instrucciones. Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma a lo largo de todo el período de infusión.
Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia

- En el caso de una tasa de infusión alta,
- En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Las reacciones alérgicas específicas son raras.
Hepatect CP contiene IgA. Los individuos con deficiencia en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B puede inducir a una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Cualquier sospecha de reacciones tipo alérgica o anafiláctica requiere de la descontinuación inmediata de la administración. En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:
Muy común (≥1/10); Común (≥1/100 a ≤1/10); Poco común (≥1/1,000 a ≤1/100); Raro (≥1/10,000 a≤1/1,000); Muy raro (≤1/10,000); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad	Raro
	Choque anafiláctico	Muy raro
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Desórdenes cardíacos	Taquicardia	Raro
Desórdenes vasculares	Hipotensión	Raro
Desórdenes gastrointestinales	Náusea, vómito	Raro
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito	Raro
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	Artralgia	Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar, escalofrío	Raro

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.

Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:
10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:
La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m2.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en el caso de una exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:

8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

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 continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
-Inserto versión 12/2014

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

Composición:

1 mL de solución contiene proteina 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96% contenido de anticuerpos anti HBS (distribución aprox. de las subclases de IgG1: 59%; IgG2: 35.0%; IgG3:3.0%; IgG4:3.0% inmunoglobulina a menor de 2.0 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución para administración intravenosa

Indicaciones:

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.
- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido).

- En pacientes hemodializados, hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.

- En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

- En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmuboglobulina A (IgA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

Precauciones y Advertencias:

Se han asociado complicaciones tromboembólicas con el uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda tener precaución especialmente en el caso de pacientes con factores de riesgo trombóticos.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs deben ser monitoreados en forma regular en los sueros de los pacientes.
Algunas reacciones adversas severas al medicamento pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada en "4.2 Método de administración" debe seguirse de acuerdo a las instrucciones. Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma a lo largo de todo el período de infusión.
Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia

- **En el caso de una tasa de infusión alta,**
- **En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.**

Las reacciones alérgicas específicas son raras.
Hepatect CP contiene IgA. Los individuos con deficiencia en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B puede inducir a una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Cualquier sospecha de reacciones tipo alérgica o anafiláctica requiere de la descontinuación inmediata de la administración. En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:
Muy común (≥1/10); Común (≥1/100 a ≤1/10); Poco común (≥1/1,000 a ≤1/100); Raro (≥1/10,000 a≤1/1,000); Muy raro (≤1/10,000); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad	Raro
	Choque	Muy raro

Desórdenes del sistema nervioso	**Dolor de cabeza**	**Raro**
Desórdenes cardíacos	**Taquicardia**	**Raro**
Desórdenes vasculares	**Hipotensión**	**Raro**
Desórdenes gastrointestinales	**Náusea, vómito**	**Raro**
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	**Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito**	**Raro**
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	**Artralgia**	**Muy raro**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Fiebre, malestar, escalofrío**	**Raro**

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.

Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:
10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de

anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:
La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m2.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en el caso de una exposición accidental en sujetos no inmunizados:
Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:
8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica -Uso Institucional

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 12/2014 para el producto de la referencia.

3.1.3.3. HEPATECT ® CP 2000 U.I X 40 mL (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966284
Radicado : 2016068153
Fecha : 23/05/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición:

1 mL de solución contiene proteina 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96% contenido de anticuerpos anti HBS (distribución aprox. de las subclases de IgG1: 59%; IgG2: 35.0%; IgG3:3.0%; IgG4:3.0% inmunoglobulina a menor de 2.0 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución para administración intravenosa

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmuboglobulina A (IgA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

Precauciones y Advertencias:

Se han asociado complicaciones tromboembólicas con el uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda tener precaución especialmente en el caso de pacientes con factores de riesgo trombóticos.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs deben ser monitoreados en forma regular en los sueros de los pacientes.

Algunas reacciones adversas severas al medicamento pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada en “4.2 Método de administración” debe seguirse de acuerdo a las instrucciones. Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma a lo largo de todo el período de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia

- En el caso de una tasa de infusión alta,
- En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Las reacciones alérgicas específicas son raras.
Hepatect CP contiene IgA. Los individuos con deficiencia en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B puede inducir a una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Cualquier sospecha de reacciones tipo alérgica o anafiláctica requiere de la descontinuación inmediata de la administración. En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:

Muy común (≥1/10); Común (≥1/100 a ≤1/10); Poco común (≥1/1,000 a ≤1/100); Raro (≥1/10,000 a≤1/1,000); Muy raro (≤1/10,000); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersen ibilidad	Raro
	Choque anafiláctico	Muy raro
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Desórdenes cardíacos	Taquicardia	Raro
Desórdenes vasculares	Hipotensión	Raro
Desórdenes gastrointestinales	Náusea, vómito	Raro
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito	Raro
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	Artralgia	Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar, escalofrío	Raro

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe

llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.
Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:
10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:
La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m2.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en el caso de una exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:

8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

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 continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
-Inserto versión 12/2014

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

Composición:

1 mL de solución contiene proteina 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96% contenido de anticuerpos anti HBS (distribución aprox. de las subclases de IgG1: 59%; IgG2: 35.0%; IgG3:3.0%; IgG4:3.0% inmunoglobulina a menor de 2.0 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución para administración intravenosa

Indicaciones:

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.
- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido).

- En pacientes hemodializados, hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.

- En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

- En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmuboglobulina A (IgA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

Precauciones y Advertencias:

Se han asociado complicaciones tromboembólicas con el uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda tener precaución especialmente en el caso de pacientes con factores de riesgo trombóticos.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs deben ser monitoreados en forma regular en los sueros de los pacientes.
Algunas reacciones adversas severas al medicamento pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada en "4.2 Método de administración" debe seguirse de acuerdo a las instrucciones. Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma a lo largo de todo el período de infusión.
Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia

- **En el caso de una tasa de infusión alta,**
- **En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.**

Las reacciones alérgicas específicas son raras.
Hepatect CP contiene IgA. Los individuos con deficiencia en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B puede inducir a una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Cualquier sospecha de reacciones tipo alérgica o anafiláctica requiere de la descontinuación inmediata de la administración. En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:
Muy común (≥1/10); Común (≥1/100 a ≤1/10); Poco común (≥1/1,000 a ≤1/100); Raro (≥1/10,000 a≤1/1,000); Muy raro (≤1/10,000); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad	Raro
	Choque	Muy raro
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Desórdenes	Taquicardia	Raro
Desórdenes	Hipotensión	Raro

Desórdenes gastrointestinales	Náusea, vómito	Raro
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito	Raro
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	Artralgia	Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Fiebre, malestar, escalofrío	Raro

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.
Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:
10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m2.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en el caso de una exposición accidental en sujetos no inmunizados:
Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:
8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica -Uso Institucional

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 12/2014 para el producto de la referencia.

3.1.3.4. EQVINOX

Expediente : 20109942

Radicado : 2016069110
Fecha : 24/05/2016
Interesado : Strenuus Pharma LLC
Fabricante : Mylan Laboratories Limited (Sterile Product Division)

Composición: Enoxaparina sódica 20, 40, 60, 80 mg (Enoxaparina de sodio 100 mg/ mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Profilaxis de enfermedades tromboembólicas de origen venoso, en particular, los que pueden estar asociados con la cirugía ortopédica o general.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes postrados en cama debido a una enfermedad aguda.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con la presencia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o ambos.

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, se administra conjuntamente con aspirina.

El tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMEST), que incluye a los pacientes a ser tratados médicamente o con posterior intervención coronaria percutánea (ICP) en combinación con fármacos trombolíticos (fibrina o no específicos de la fibrina).

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con endocarditis bacteriana aguda, hemorragia grave activa y condiciones con alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente, trombocitopenia en pacientes con una prueba de agregación in vitro positivo en presencia de enoxaparina; ulceración gástrica activa o duodenal; hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular; en los pacientes que recibieron heparina para el tratamiento en lugar de la profilaxis, la anestesia locorregional en los procedimientos quirúrgicos electivos está contraindicada.

Precauciones y Advertencias:

Las heparinas de bajo peso molecular no se deben utilizar de forma intercambiable ya que difieren en su proceso de fabricación, los pesos moleculares, las actividades específicas anti Xa, unidades y dosificación. Esto da lugar a diferencias en la farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ejemplo, actividad anti-IIa, y las interacciones de plaquetas). Por lo tanto, se requiere especial atención y el cumplimiento de las instrucciones de uso específicas para cada especialidad farmacéutica.
La enoxaparina es para ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, con o sin trombosis.
Como hay un riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también se produce con heparinas de bajo peso molecular, el seguimiento de recuento de plaquetas regular debe ser considerado antes, durante y después del tratamiento con estos agentes. La trombocitopenia si se producen, por lo general aparece entre los días 5 y 21 días después del comienzo de la terapia. Por lo tanto, se recomienda que los recuentos de plaquetas sean medidos antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser cambiado a otra terapia.
La inyección de enoxaparina, como con cualquier otra terapia anticoagulante, debe utilizarse con precaución en los casos de alto potencial de sangrado, tales como: hemostasia deteriorada, antecedentes de úlcera péptica, ictus isquémico, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía diabética, reciente neurocirugía o cirugía oftalmológica.
Al igual que con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. Si se produce una hemorragia, y a veces anemia, el origen de la hemorragia se debe investigar y un tratamiento adecuado debe ser instituido.
La heparina puede suprimir la secreción adrenal de aldosterona que conduce a la hiperpotasemia, especialmente en pacientes tales como aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, un potasio plasmático elevado o tomando medicamentos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración del tratamiento, pero generalmente es reversible. El potasio plasmático debe medirse en pacientes con riesgo antes de iniciar el tratamiento con heparina y un monitoreado regularmente a partir de entonces especialmente si el tratamiento se prolonga más allá de unos 7 días.

Anestesia espinal / epidural:

Se han dado casos de hematomas intra-espinales reportados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal / epidural o punción espinal que resulta en la parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son poco frecuentes con regímenes de dosis de enoxaparina sódica de 40 mg al día o más baja. El riesgo es mayor con los

regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres permanentes tras una intervención o el uso concomitante de fármacos adicionales que afectan a la hemostasia, tales como los AINEs. El riesgo también parece ser aumentado por punción neuroaxial traumática o repetida, o en pacientes con antecedentes de cirugía de la columna vertebral o deformidad de la columna vertebral.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia / analgesia epidural, el perfil farmacocinético de la droga debe ser considerado. La colocación y retirada del catéter se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es baja; sin embargo, el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no se conoce.

La colocación o retirada de un catéter deben esperar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una o dos veces al día o 40 mg una vez al día) de enoxaparina, y por lo menos 24 horas después de la administración de la más alta dosis (0,75 mg / kg dos veces al día, 1 mg / kg dos veces al día, o 1,5 mg / kg una vez al día) de la enoxaparina. Los niveles de anti-Xa son aún detectables en estos momentos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial se evitaría. Los pacientes recibiendo la dosis de 0.75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día, no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes de la colocación o remoción del catéter. Del mismo modo, a pesar de que no se puede hacer una recomendación específica del tiempo de una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, considere retrasar esta próxima dosis durante al menos cuatro horas, sobre la base de una evaluación de riesgo-beneficio teniendo en cuenta tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo del paciente. Para los pacientes con depuración de creatinina <30 ml / minuto, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de la enoxaparina es más prolongada; considere duplicar el tiempo de remoción de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg / kg / día).

En caso de que el médico decida administrar anticoagulación en el contexto de la anestesia espinal / epidural o punción lumbar, debe ejecutarse la monitorización frecuente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficits sensoriales y motoras (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores), disfunción intestinal y / o de la vejiga. Los pacientes deben ser instruidos para informar a su enfermera o médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los signos o síntomas anteriores. Si se sospecha de signos o

síntomas de hematoma espinal, debe instaurarse urgentemente el diagnóstico y tratamiento, incluyendo la descompresión de la médula espinal.

Procedimientos de revascularización coronaria Percutáneos:

Para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q y el infarto de miocardio con elevación aguda del ST, tener en cuenta precisamente los intervalos recomendados entre las dosis enoxaparina sódica. Es importante lograr la homeostasis en el sitio de punción después de PCI. Si se utiliza un dispositivo de cierre, la funda puede ser removida inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la funda debe ser removida 6 horas después de la última inyección de enoxaparina sódica IV/SC. Si el tratamiento se debe continuar, el próximo esquema de dosis no debería aplicarse antes de 6 a 8 horas después de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento se debe observar por si hay signos de sangrado o formación de hematomas.

Para algunos pacientes con embolia pulmonar (por ejemplo, aquellos con inestabilidad hemodinámica severa) el tratamiento alternativo como la trombolisis o cirugía puede estar indicado.

Prótesis valvulares cardiacas:

No se han realizado estudios adecuados para evaluar el uso seguro y eficaz de enoxaparina sódica en la prevención de la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvulares cardiacas. Las dosis profilácticas de enoxaparina no son suficientes para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvulares cardiacas. Los factores de confusión, incluidas las enfermedades subyacentes y los datos clínicos insuficientes, limitan la evaluación de estos casos. Los fracasos terapéuticos se han reportado en las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardiacas con dosis plenas del anticoagulante. El uso de enoxaparina sódica no puede ser recomendado para este fin.

Hemorragia en los ancianos: No se observa incremento en la frecuencia de sangrado en la vejez dentro de los intervalos de dosis profilácticas. Los pacientes ancianos (especialmente pacientes de ochenta años de edad y mayores) pueden tener un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas dentro de los rangos de dosis terapéuticas. En el tratamiento de la crisis aguda del infarto con elevación segmento ST (STEMI), se observó un aumento en los eventos hemorrágicos en pacientes de 65-75 años que sugieren que estos pacientes pueden estar particularmente en riesgo de sangrado. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, se produce un aumento en la exposición a la enoxaparina lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que la exposición a enoxaparina es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min) se recomiendan ajustes entre los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) y leve (depuración de creatinina 50-80 ml / min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. En el tratamiento infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), los datos son limitados en pacientes con niveles de creatinina superiores a los 220 y 175 mmol / L para los hombres y mujeres, respectivamente.

Bajo peso corporal: En las mujeres con bajo peso (<45 kg) y hombres con bajo peso (<57 kg), un aumento en la exposición a la enoxaparina se ha observado dentro de los intervalos de dosis profilácticas (no ajustado al peso), lo que puede conducir a una mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda una monitorización clínica cuidadosa en estos pacientes.

Pacientes obesos:

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC> 30 kg / m2) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para ajustar la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de enfermedad tromboembólica.

Monitoreo: La evaluación de riesgos y el seguimiento clínico son los mejores predictores del riesgo de hemorragia potencial. Por lo general, no se requiere una monitorización rutinaria de la actividad anti-Xa. Sin embargo, monitorización de la actividad anti-Xa podría ser considerada en aquellos pacientes tratados con HBPM que también tienen ya sea un aumento del riesgo de sangrado (tales como aquellos con insuficiencia renal, ancianos y los extremos de peso) o están sangrando activamente.

Pruebas de laboratorio:

A las dosis utilizadas para profilaxis de tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influye significativamente en las pruebas del tiempo de sagrado y las pruebas globales de coagulación sanguínea, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, pueden ocurrir aumentos los TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) y ACT (tiempo de coagulación activado). Los aumentos de TTPA y ACT no están correlacionadas linealmente con el aumento de

la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son adecuados y fiables para el seguimiento de la actividad de la enoxaparina sódica

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y reportados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100); raras (≥ 1 / 10.000 a <1 / 1.000); muy raras (<1 / 10.000) o no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas posteriores a la comercialización se designan con una frecuencia de "no conocida".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuente. Estas incluyeron hemorragias mayores, reportadas como máximo en el 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos[1]). Algunos de estos casos han sido mortales.

Al igual que con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir durante el tratamiento con enoxaparina en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. El origen de la hemorragia se debe investigar y debe instituirse un tratamiento adecuado.

Clase sistema-órgano MedDRA	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo
Trastornos *Vasculares*	*Muy frecuentes:* Hemorragia* *Raras:* Hemorragia Retroperiton	*Frecuentes:* Hemorragia*	*Muy frecuentes:* Hemorragia* *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal,	*Frecuentes:* Hemorragia* *Raras:* Hemorragia retroperito-neal	*Frecuentes:* Hemorragia* *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia

	ea		hemorragia retroperitoneal		retroperitoneal

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

[1]En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores

Trombocitopenia y trombocitosis:

Clase sistema-órgano MedDRA	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (IM) de miocardio sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo
Trastornos *de la sangre* *y del sistema* *linfático*	*Muy frecuentes:* Trombocitosis* *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis* *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuentes:* Trombocitosis* Trombocitopenia *Muy raras:* Trombocitopenia Inmunoalérgica

* Incremento de plaquetas > 400 G/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos - sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase sistema-órgano MedDRA	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuentes:* Reacción alérgica *Raras:* Reacción anafilactoide / anafiláctica (ver también Experiencia post-comercialización).
Trastornos hepatobiliares	*Muy frecuentes:* Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema	*Frecuentes:* Urticaria, prurito, eritema *Poco frecuentes*: Dermatitis bullosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:* Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección* *Poco frecuentes:* Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección
Investigaciones	Raras: Hipercaliemia

*: Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

**: Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la enoxaparina inyección. Las reacciones adversas se derivan de notificaciones espontáneas y, por tanto, la frecuencia de muestra "no sabe" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

• Trastornos del sistema inmunitario

- Reacción anafiláctica / anafiláctica incluyendo shock

• Trastornos del Sistema Nervioso

- Dolor de cabeza

• Trastornos vasculares

- Los casos de hematoma espinal (o hematoma neuroaxial) han sido reportados con el uso concurrente de inyección de enoxaparina sódica, así como la anestesia espinal / epidural o punción espinal. Estas reacciones han dado lugar a diferentes grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

• Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Anemia hemorrágica

- Los casos de trombocitopenia inmuno-alérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se vio complicada por infarto orgánico o isquemia de miembros.

- Eosinofilia

• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- La vasculitis cutánea, necrosis de la piel por lo general se producen en el lugar de la inyección (estos fenómenos han sido por lo general precedidos por púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas).

El tratamiento con inyección de enoxaparina sódica debe interrumpirse.

- nódulos en lugar de inyección (nódulos inflamatorios, que son quistes cerrados de enoxaparina).

Ellos se resuelven después de unos pocos días y no deben causar la interrupción del tratamiento.

- Alopecia

• Trastornos Hepatobiliares

- Lesión hepática hepatocelular

- Lesión hepática colestásica

• Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

- Osteoporosis después de la terapia a largo plazo (más de 3 meses)

Interacciones:

Se recomienda que los agentes que afectan a la hemostasia se deben interrumpir antes de la terapia con enoxaparina, menos que su uso sea esencial, tales como: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico, AINEs incluyendo ketorolaco, dextrano y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Si la combinación no se puede evitar, la enoxaparina se debe utilizar con un seguimiento clínico y de laboratorio cuidadoso.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa:

En los pacientes con un riesgo bajo a moderado de tromboembolismo venoso la dosis recomendada es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día mediante inyección subcutánea por 7 a 10 días, o hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. En pacientes sometidos a cirugía, la dosis inicial debe administrarse aproximadamente 2 horas antes de la cirugía. En los pacientes con un riesgo más alto, como en la cirugía ortopédica, la dosis debe ser de 40 mg (4.000 UI) al día mediante inyección subcutánea, la dosis inicial se administra aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg (4.000 UI) una vez al día mediante inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe durante un mínimo de 6 días y se continúa hasta el retorno a la deambulación plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento del tromboembolismo venoso:

La enoxaparina sódica inyectable debe administrarse por vía subcutánea como una sola inyección diaria de 1,5 mg / kg (150 UI / kg). El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe generalmente durante al menos 5 días y hasta que se establezca la anticoagulación oral adecuada

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

La dosis recomendada es de 1 mg/kg enoxaparina sódica / inyección cada 12 horas mediante inyección subcutánea, administrada simultáneamente con ácido acetil salicílico por vía oral (100 a 325 mg una vez al día).

El tratamiento con enoxaparina sódica inyectable en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un único bolo IV de 30 mg más 1 mg / kg dosis SC seguido por 1 mg / kg administrada SC cada 12 horas (100 mg max para las primeras dos únicas dosis, seguido de 1 mg / kg dosis para las dosis restantes). Para la dosis en pacientes ≥ 75 años de edad: Posología y forma de administración: Ancianos.

Cuando se administra en combinación con un trombolítico (fibrino-específico o no fibrino específico) la enoxaparina sódica debe administrarse entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como sean identificados que cursan IAMEST y mantenido bajo (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

Para los pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): Si la última administración subcutánea de enoxaparina sódica se le dio en menos de 8 horas antes de inflado del balón, no se necesita una dosificación adicional. Si la última administración SC se le dio más de 8 horas antes de inflado del globo, un bolo IV de 0,3 mg / kg de enoxaparina sódica debe ser administrado.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

Una dosis equivalente a 1 mg / kg (100 UI / kg) introducido en la línea arterial al comienzo de una sesión de diálisis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas. Si se encuentran anillos de fibrina, tal como después de una sesión más larga de lo normal, una dosis adicional de 0,5 a 1 mg / kg (50 a 100 UI / kg) puede ser determinada. Para los pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis debe ser reducida a 0,5 mg / kg (50 IU / kg) para el acceso vascular doble o 0,75 mg / kg (75 IU / kg) para el acceso vascular individual.

Pacientes Mayores:

Para el tratamiento de la Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST en los pacientes de edad avanzada ≥ 75 años de edad, no utilice un bolo intravenoso inicial. Inicie la dosificación con 0,75 mg / kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg durante las primeras dos únicas dosis, seguido de 0,75 mg / kg de dosis para las dosis restantes).

Para otras indicaciones, ajustes de dosis no son necesarias en los ancianos, a menos que se deteriore la función renal.

Niños: No se recomienda, dosis no establecidas.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a enoxaparina sódica es significativamente mayor en esta población de pacientes:

Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1,5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años	
30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años	
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Ajuste de la dosis para los intervalos de dosis profilácticas

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

Los ajustes de las dosis recomendadas no se aplican a la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal moderada y leve:

Aunque no hay ajustes de dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) o insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml / min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal / epidural:

Para los pacientes que reciben anestesia epidural.

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener precaución.

Peso corporal:

No hay ajustes de dosis recomendados en obesidad o bajo peso corporal.

La inyección de enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, el tratamiento de la trombosis venosa profunda o para el tratamiento de la angina de pecho inestable, infarto de miocardio agudo sin onda Q e infarto de miocardio con elevación del ST (IAMEST); a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis; y por medio de la inyección intravenosa (bolo) a través de una vía intravenosa única de la dosis inicial de indicación aguda IAMEST y antes de la ICP cuando sea necesario. No se debe administrar por vía intramuscular.

Para evitar pinchazos accidentales con agujas después de la inyección, las jeringas precargadas están equipadas con un sistema de seguridad automático.

Técnica de inyección subcutánea:

La jeringa desechable precargada está lista para su uso inmediato. La enoxaparina sódica inyectable debe administrarse cuando el paciente está acostado por inyección subcutánea profunda. La administración debe alternarse entre la pared abdominal izquierda y derecha anterolateral o posterolateral. Toda la longitud de la aguja debe ser introducida verticalmente en un pliegue de la piel entre los dedos pulgar y el dedo índice. El pliegue de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección se haya completado.

Una vez que el émbolo está totalmente presionado hacia abajo el dispositivo de seguridad se activa automáticamente. Esto protege la aguja usada.

Nota: El émbolo tiene que ser presionado hacia abajo todo el camino para que el dispositivo de seguridad se active.

No frote el lugar de la inyección después de la administración.

Técnica de inyección Intravenosa (bolo) (solamente para la indicación aguda IAMEST):

Para la inyección intravenosa, o bien el vial multidosis o 60 mg, 80 mg o 100 mg en jeringas precargadas se pueden utilizar. La enoxaparina sódica debe administrarse por vía intravenosa. No se debe mezclar o coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con todos los demás medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe ser lavado con una cantidad suficiente de solución salina o solución de dextrosa antes de y después de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para borrar el puerto del fármaco. La enoxaparina sódica se puede administrar de manera segura con solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua.

• Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa precargada graduada de enoxaparina sódica (60, 80 o 100 mg), se debe expulsar el volumen excesivo y retener solamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. La dosis de 30 mg a continuación, se puede inyectar directamente en un sitio de inyección en la línea intravenosa.

• Bolo adicional para PCI cuando la última administración SC se le dio más de 8 horas antes de la inserción del globo

Para pacientes que están siendo manejados con una intervención coronaria percutánea (ICP), un bolo adicional IV de 0,3 mg / kg se va a administrar si la última administración SC se le dio más de 8 horas antes de inflado del balón.

Con el fin de asegurar la exactitud del pequeño volumen a inyectar, se recomienda diluir la droga a 3 mg / ml.

Para obtener una solución de 3 mg / ml, usando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina de sodio, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (es decir, usando ya sea solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) como sigue:

Retirar 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringa y desechar el líquido. Inyectar el contenido completo de la enoxaparina 60 mg jeringa prellenada de sodio en 20 ml del restante en la bolsa. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa. Retirar el volumen

requerido de solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa (usando un sitio de inyección apropiado o puerto).

Después de que se completó la dilución, el volumen a inyectar puede ser calculada usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o el uso de la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de su uso y descartar cualquier solución restante inmediatamente después de su uso.

Volumen a ser inyectado a través de la línea intravenosa una vez completada la dilución

Peso(kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml(ml)
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10
105	31.5	10.5
110	33	11
115	34.5	11.5
120	36	12
125	37.5	12.5
130	39	13
135	40.5	13.5
140	42	14
145	43.5	14.5
150	45	15

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 caracterización molecular, fisicoquímica completa del principio activo (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías analíticas utilizadas en la valoración de inmunogenicidad).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar método de obtención y purificación del principio activo y proceso de fabricación para el producto de la referencia.

Por último, la Sala considera que el interesado debe presentar información poscomercialización analizada de los países en donde se enceuntra comercializado.

3.1.3.5. ZOSTAVAX® VACUNA DE VIRUS VIVOS CONTRA EL HERPES ZOSTER (OKA/MERCK)

Expediente : 20018952
Radicado : 2016071515
Fecha : 27/05/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp,

Composición:

Cada dosis de 0.65 mL (vacuna reconstituida) contiene un mínimo de 19400 UFP (Unidades formadoras de placa) del virus atenuado de varicela-zoster (Cepa OKA/Merck)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Zostavax® está indicado para:
• Prevención de herpes zoster
• Prevención de la neuralgia post-herpética

• Reducción del dolor agudo y crónico asociado al zoster
Zostavax® está indicado para la inmunización de individuos de 50 años de edad o más.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la gelatina. Historia de reacciones anafilácticas / anafilactoides a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene cantidades traza de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un historial de dermatitis de contacto debida a la neomicina no es una contraindicación para recibir las vacunas de virus vivos. Zostavax® es una vacuna de la cepa viva atenuada del virus de varicela zoster y su administración puede resultar en una enfermedad diseminada en individuos que están inmunosuprimidos o inmunodeficientes. Estados primarios y adquiridos de inmunodeficiencia debido a las condiciones como son: leucemias agudas y crónicas; linfoma, otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión debido a VIH/SIDA; deficiencias inmunes celulares. Terapia inmunosupresora sin embargo, Zostavax® no está contraindicado para el uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos / inhalados ó corticosteroides sistémicos de baja dosis ó en pacientes quienes están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, p.ej., para insuficiencia adrenal. Tuberculosis activa no tratada. Embarazo

Precauciones y Advertencias:

El profesional de la salud debe preguntar al paciente acerca de reacciones a una dosis previa de cualquier vacuna conteniendo VVZ. Como con cualquier vacuna, provisiones de tratamiento adecuado, incluyendo inyecciones de epinefrina (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en el caso que suceda una reacción anafiláctica/anafilactoide. El aplazamiento de la vacunación debe ser considerado ante la presencia de fiebre >38.5°C (>101.3° F). La seguridad y eficacia de Zostavax® no ha sido establecida en adultos que se sabe que han sido infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con o sin evidencia de inmunosupresión. Un estudio fase II de seguridad e inmunogenicidad en adultos infectados con VIH con función inmune conservada ha sido completado. Así como con cualquier vacuna, la vacunación con Zostavax® puede no resultar en la protección de todos los vacunados.
Transmisión: En estudios clínicos con Zostavax®, la transmisión del virus de la vacuna no ha sido reportada. Sin embargo, experiencia pos-mercadeo con vacunas de varicela, sugiere que la transmisión del virus de la vacuna puede ocurrir raramente entre vacunados que desarrollan erupción tipo varicela y contactos susceptibles. La transmisión del virus de la vacuna de varicela de los vacunados sin erupción tipo VVZ también ha sido reportada. Este es un riesgo teórico para la vacunación con Zostavax®. El riesgo de transmisión del virus atenuado de la vacuna a un individuo susceptible

deberá ser sopesado contra el riesgo de desarrollar zoster natural que podría ser transmitido a un individuo susceptible.

Reacciones adversas:

Las siguientes experiencias adversas muy comunes (≥1/10) y comunes (≥1/100, <1/10) relacionadas con el sitio de inyección y las experiencias adversas sistémicas fueron reportadas en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos. La mayoría de estas experiencias adversas fueron reportadas como de moderada intensidad. Las experiencias adversas que fueron solicitadas (Días 0-4 postvacunación) están designadas con el símbolo*.
Desordenes del Sistema Nervioso
Común: dolor de cabeza
Desordenes Generales y condiciones del sitio de administración
Muy Común: eritema,* dolor/sensibilidad,* hinchazón*
Común: hematoma, prurito, acaloramiento
Experiencia Post-mercadeo
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de Zostavax®. Estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por esto generalmente no es posible estimar su frecuencia o establecer su relación causal a la vacuna.
Desórdenes Gastrointestinales: náusea
Infecciones e infestaciones: Herpes zoster (Cepa de la vacuna)
Desórdenes en piel y tejidos subcutáneos: rash
Desórdenes en tejidos musculoesqueleticos y conectivos: Artralgia, mialgia.
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración: Rash en el sitio de inyección, urticaria en el sitio de inyección, pirexia, linfadenopatía transitoria en el sitio de inyección.
Desordenes del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.
Desórdenes oculares: Retinitis necrotizante (pacientes con terapia inmunosupresora).

Interacciones:

Zostavax® no debe ser mezclado con otro producto medicinal en la misma jeringa. Otros productos medicinales deben ser administrados en inyecciones separadas en diferentes sitios del cuerpo. Administración concurrente de Zostavax® y medicaciones antivirales efectivas contra VVZ no han sido evaluadas. Zostavax® y Pneumovax® 23 no deben ser administradas concomitantemente porque el uso concomitante resulta en una reducción de la inmunogenicidad de Zostavax®. Considere la administración de las dos vacunas en un tiempo separado de 4 semanas.

Dosificación y Grupo Etario:

Para administración subcutánea.

No inyectar por vía intravenosa.

Los individuos deben recibir una sola dosis. Hasta el momento, la duración de la protección después de la vacunación con Zostavax® es desconocida. En el estudio de Prevención de Zóster (SPS por sus siglas en inglés), la protección fue demostrada a través de 4 años de seguimiento. La necesidad de revacunación no ha sido establecida todavía.
Zostavax® no es un tratamiento para zoster o neuralgia post-herpética.
Zostavax® puede ser administrada concomitantemente con vacuna inactivada de influenza usando jeringas separadas.
Reconstituya inmediatamente la vacuna luego de sacarla del refrigerador.
Para reconstituir, use solo el diluyente provisto, dado que está libre de preservantes o de otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
-Inserto S-LPI-V211-R-I-032016
-Información para prescribir S-LPI-V211-R-I-032016

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:

Composición:

Cada dosis de 0.65 mL (vacuna reconstituida) contiene un mínimo de 19400 UFP (Unidades formadoras de placa) del virus atenuado de varicela-zoster (Cepa OKA/Merck)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Zostavax® está indicado para:
• Prevención de herpes zoster
• Prevención de la neuralgia post-herpética
• Reducción del dolor agudo y crónico asociado al zoster
Zostavax® está indicado para la inmunización de individuos de 50 años de edad o más.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la gelatina. Historia de reacciones anafilácticas / anafilactoides a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene cantidades traza de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un historial de dermatitis de contacto debida a la neomicina no es una contraindicación para recibir las vacunas de virus vivos. Zostavax® es una vacuna de la cepa viva atenuada del virus de varicela zoster y su administración puede resultar en una enfermedad diseminada en individuos que están inmunosuprimidos o inmunodeficientes. Estados primarios y adquiridos de inmunodeficiencia debido a las condiciones como son: leucemias agudas y crónicas; linfoma, otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión debido a VIH/SIDA; deficiencias inmunes celulares. Terapia inmunosupresora sin embargo, Zostavax® no está contraindicado para el uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos / inhalados ó corticosteroides sistémicos de baja dosis ó en pacientes quienes están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, p.ej., para insuficiencia adrenal. Tuberculosis activa no tratada. Embarazo

Precauciones y Advertencias:

El profesional de la salud debe preguntar al paciente acerca de reacciones a una dosis previa de cualquier vacuna conteniendo VVZ. Como con cualquier vacuna, provisiones de tratamiento adecuado, incluyendo inyecciones de epinefrina (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en el caso que suceda una reacción anafiláctica/anafilactoide. El aplazamiento de la vacunación debe ser considerado ante la presencia de fiebre >38.5°C (>101.3° F). La seguridad y eficacia de Zostavax® no ha sido establecida en adultos que se sabe que han sido infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con o sin evidencia de inmunosupresión. Un estudio fase II de seguridad e inmunogenicidad en adultos infectados con VIH con función inmune conservada

ha sido completado. Así como con cualquier vacuna, la vacunación con Zostavax® puede no resultar en la protección de todos los vacunados.
Transmisión: En estudios clínicos con Zostavax®, la transmisión del virus de la vacuna no ha sido reportada. Sin embargo, experiencia pos-mercadeo con vacunas de varicela, sugiere que la transmisión del virus de la vacuna puede ocurrir raramente entre vacunados que desarrollan erupción tipo varicela y contactos susceptibles. La transmisión del virus de la vacuna de varicela de los vacunados sin erupción tipo VVZ también ha sido reportada. Este es un riesgo teórico para la vacunación con Zostavax®. El riesgo de transmisión del virus atenuado de la vacuna a un individuo susceptible deberá ser sopesado contra el riesgo de desarrollar zoster natural que podría ser transmitido a un individuo susceptible.

Reacciones adversas:

Las siguientes experiencias adversas muy comunes (≥1/10) y comunes (≥1/100, <1/10) relacionadas con el sitio de inyección y las experiencias adversas sistémicas fueron reportadas en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos. La mayoría de estas experiencias adversas fueron reportadas como de moderada intensidad. Las experiencias adversas que fueron solicitadas (Días 0-4 postvacunación) están designadas con el símbolo*.
Desordenes del Sistema Nervioso
Común: dolor de cabeza
Desordenes Generales y condiciones del sitio de administración
Muy Común: eritema,* dolor/sensibilidad,* hinchazón*
Común: hematoma, prurito, acaloramiento
Experiencia Post-mercadeo
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de Zostavax®. Estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por esto generalmente no es posible estimar su frecuencia o establecer su relación causal a la vacuna.
Desórdenes Gastrointestinales: náusea
Infecciones e infestaciones: Herpes zoster (Cepa de la vacuna)
Desórdenes en piel y tejidos subcutáneos: rash
Desórdenes en tejidos musculoesqueleticos y conectivos: Artralgia, mialgia.
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración: Rash en el sitio de inyección, urticaria en el sitio de inyección, pirexia, linfadenopatía transitoria en el sitio de inyección.
Desordenes del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.
Desórdenes oculares: Retinitis necrotizante (pacientes con terapia inmunosupresora).

Interacciones:

Zostavax® no debe ser mezclado con otro producto medicinal en la misma jeringa. Otros productos medicinales deben ser administrados en inyecciones separadas en diferentes sitios del cuerpo. Administración concurrente de Zostavax® y medicaciones antivirales efectivas contra VVZ no han sido evaluadas. Zostavax® y Pneumovax® 23 no deben ser administradas concomitantemente porque el uso concomitante resulta en una reducción de la inmunogenicidad de Zostavax®. Considere la administración de las dos vacunas en un tiempo separado de 4 semanas.

Dosificación y Grupo Etario:

Para administración subcutánea.

No inyectar por vía intravenosa.

Los individuos deben recibir una sola dosis. Hasta el momento, la duración de la protección después de la vacunación con Zostavax® es desconocida. En el estudio de Prevención de Zóster (SPS por sus siglas en inglés), la protección fue demostrada a través de 4 años de seguimiento. La necesidad de revacunación no ha sido establecida todavía.
Zostavax® no es un tratamiento para zoster o neuralgia post-herpética.
Zostavax® puede ser administrada concomitantemente con vacuna inactivada de influenza usando jeringas separadas.
Reconstituya inmediatamente la vacuna luego de sacarla del refrigerador.
Para reconstituir, use solo el diluyente provisto, dado que está libre de preservantes o de otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto S-LPI-V211-R-I-032016 y la información para prescribir S-LPI-V211-R-I-032016 para el producto de la referencia.

3.1.3.6. ELAPRASE®

Expediente : 20020363
Radicado : 2016073562

Fecha : 02/06/2016
Interesado : Shire Colombia S.A.S
Fabricante : Cangene bioPharma, Inc./ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co.

Composición: Cada vial contiene idursulfasa 2,0 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa.

Indicaciones: Pacientes con Síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de Anafilaxia. Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante la infusión de Elaprase en algunos pacientes. Por lo tanto, el servicio sanitario adecuado debe estar inmediatamente disponible cuando se administre Elaprase. También se han observado reacciones anafilácticas bifásicas tras la administración de Elaprase y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes con compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación aguda grave del compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión y requieren monitoreo adicional.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de Elaprase en el estudio TKT024 de fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la infusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1580 infusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la infusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 infusiones. Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la infusión durante el transcurso de una misma infusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la infusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la infusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea

e hipertensión. La frecuencia de las reacciones asociadas con la infusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Lista tabulada de reacciones adversas:

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas; la información se presenta clasificada por órganos y sistemas y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente (≥1/10) o frecuente (≥1/100 a <1/10). La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas comunicadas exclusivamente en el periodo postcomercialización, con categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa (Término preferido)		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
			Reacción anafilactoide/anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo, temblores	
Trastornos cardíacos			
		Cianosis, arritmia, taquicardia	
Trastornos vasculares			
	Hipotensión, rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Sibilancia, disnea	Hipoxia, taquipnea, broncoespasmos, tos	
Trastornos gastrointestinales			
	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos	Lengua hinchada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Urticaria, erupción, prurito	Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			

		Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Pirexia, dolor torácico, hinchazón en la zona de infusión	Edema facial, edema periférico	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
	Reacción asociada a una infusión		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

A través de los estudios, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias infusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave ocurrió durante la infusión en un paciente con una enfermedad respiratoria febril y con hipoxia asociada, lo que provocó una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos grave, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la infusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las infusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de infusión y la administración de medicamentos pre-infusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron extra sístoles ventriculares y embolia pulmonar durante el estudio.

Se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas en informes postcomercialización.
Los pacientes con el genotipo de deleción completa/gran reordenamiento tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión.

Inmunogenicidad:
En los cuatro estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 y TKT024EXT), 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%). En el análisis post-hoc de datos de inmunogenicidad de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63) de los pacientes tratados con una dosis semanal de 0,5 mg/kg de Elaprase tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 37% (23/63) dio resultado positivo para anticuerpos en

un mínimo de tres visitas consecutivas. Un 21% (13/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y un 13% (8/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio.

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7,5 años de edad. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19 de 28) de los pacientes tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 57,1% (16 de 28) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio. El 54% de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y la mitad de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio.

Todos los pacientes con el genotipo de deleción total/gran reordenamiento desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) además dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres ocasiones consecutivas. Todos los pacientes con el genotipo de mutación del marco de lectura/sitio de empalme desarrollaron anticuerpos, y 4/6 también dieron resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido.

Población pediátrica:

Las reacciones adversas comunicadas en la población pediátrica fueron, por lo general, similares a las notificadas en adultos.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprase.

Basándonos en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Elaprase debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Posología:

Elaprase se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante infusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la infusión .

Puede contemplarse administrar la infusión de Elaprase en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las perfusiones. Las perfusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada
No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática
No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes pediátricos:
La dosis para niños y adolescentes es 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
-El Inserto versión 4 de fecha Noviembre de 2015
-Información para prescribir versión 4 de fecha Noviembre de 2015
-Declaración sucinta versión 3 de fecha Noviembre de 2015

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

Composición: Cada vial contiene idursulfasa 2,0 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa.

Indicaciones: Pacientes con Síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de Anafilaxia. Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante la infusión de Elaprase en algunos pacientes. Por lo tanto, el servicio sanitario adecuado debe estar inmediatamente disponible cuando se administre Elaprase. También se han observado reacciones anafilácticas bifásicas tras la administración de Elaprase y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes con compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación aguda grave del compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión y requieren monitoreo adicional.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de Elaprase en el estudio TKT024 de fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la infusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1580 infusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la infusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 infusiones. Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la infusión durante el transcurso de una misma infusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la infusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la infusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea e hipertensión. La frecuencia de las reacciones asociadas con la infusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Lista tabulada de reacciones adversas:

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas; la información se presenta clasificada por órganos y sistemas y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente (≥1/10) o frecuente (≥1/100 a <1/10). La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas comunicadas exclusivamente en el periodo postcomercialización, con categoría de frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa (Término preferido)		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
			Reacción anafilactoide/anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo, temblores	
Trastornos cardíacos			
		Cianosis, arritmia, taquicardia	
Trastornos vasculares			
	Hipotensión, rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Sibilancia, disnea	Hipoxia, taquipnea, broncoespasmos, tos	
Trastornos gastrointestinales			
	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos	Lengua hinchada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Urticaria, erupción, prurito	Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
		Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			

	Pirexia, dolor torácico, hinchazón en la zona de infusión	**Edema facial, edema periférico**	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
	Reacción asociada a una infusión		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

A través de los estudios, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias infusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave ocurrió durante la infusión en un paciente con una enfermedad respiratoria febril y con hipoxia asociada, lo que provocó una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos grave, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la infusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las infusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de infusión y la administración de medicamentos pre-infusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron extra sístoles ventriculares y embolia pulmonar durante el estudio.

Se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas en informes postcomercialización.
Los pacientes con el genotipo de deleción completa/gran reordenamiento tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión.

Inmunogenicidad:
En los cuatro estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 y TKT024EXT), 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%).
En el análisis post-hoc de datos de inmunogenicidad de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63) de los pacientes tratados con una dosis semanal

de 0,5 mg/kg de Elaprase tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 37% (23/63) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas. Un 21% (13/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y un 13% (8/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio.

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7,5 años de edad. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19 de 28) de los pacientes tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 57,1% (16 de 28) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio. El 54% de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y la mitad de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio.

Todos los pacientes con el genotipo de deleción total/gran reordenamiento desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) además dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres ocasiones consecutivas. Todos los pacientes con el genotipo de mutación del marco de lectura/sitio de empalme desarrollaron anticuerpos, y 4/6 también dieron resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido.

Población pediátrica:

Las reacciones adversas comunicadas en la población pediátrica fueron, por lo general, similares a las notificadas en adultos.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprase.

Basándonos en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Elaprase debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Posología:

Elaprase se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante infusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la infusión .

Puede contemplarse administrar la infusión de Elaprase en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las perfusiones. Las perfusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada
No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática
No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes pediátricos:
La dosis para niños y adolescentes es 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 4 de fecha Noviembre de 2015, la información para prescribir versión 4 de fecha Noviembre de 2015 y la declaración sucinta versión 3 de fecha Noviembre de 2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.7. VPRIV®

Expediente : 20025866
Radicado : 2016074602
Fecha : 03/06/2016
Interesado : Shire Colombia S.A.S
Fabricante : Cangene bioPharma, Inc.-Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co.

Composición:

Cada vial de 400 Unidades contiene 10mg de Velaglucerasa Alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes de estudios clínicos con Vpriv. Como sucede con cualquier producto intravenoso con proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad y por lo tanto deberá contarse con asistencia médica inmediata y adecuada cuando se administra Vpriv. Si existe una reacción severa, deberán seguirse las pautas médicas actuales aplicables para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Vpriv deberá administrarse con cuidado en el caso de pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del producto medicinal o a otra terapia de reemplazo enzimático.

Reacciones relacionadas con la infusión: En estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Vpriv. Los síntomas más frecuentes de este tipo de reacciones fueron: cefalea, mareo, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia.
En general las reacciones relacionadas con la infusión fueron leves y en caso de pacientes sin tratamiento previo, comenzaron a manifestar sobre todo durante los primeros 6 meses del tratamiento, en tanto la frecuencia disminuyó con el transcurso del tiempo. El tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión debe estar basado en la severidad de la reacción, esto es, disminución de la velocidad de la infusión, tratamiento con medicamentos como son antihistamínicos, antipiréticos, y/o corticosteroides y/o la interrupción reanudación del tratamiento con aumento del tiempo de la infusión.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides pueden reducir reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos, los pacientes no fueron habitualmente premedicados antes de la infusión de Vpriv.

Reacciones adversas:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los cuales se les administró velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro pacientes nunca antes habían recibido TRE, y 40 se cambiaron de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad en el momento del primer tratamiento con VPRIV, y eran 46 hombres y 48 mujeres.
Las reacciones adversas más graves informadas en los pacientes de los estudios clínicos fueron las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. La única reacción adversa que ocasionó la interrupción del tratamiento fue una reacción relacionada con la infusión.

Las reacciones adversas informadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 aparecen en la Tabla 1. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia, de acuerdo con las convenciones del MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente (≥1/10) y frecuente (≥1/100 a
<1/10). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones medicamentosas adversas derivadas de los informes posteriores al mercadeo diferentes de los ensayos clínicos intervencionistas aparecen en cursiva.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	
Trastornos cardiacos		taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		disnea
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor

Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal / dolor abdominal alto	náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda	
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	reacción relacionada con la infusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal	molestias torácicas
Investigaciones		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes

Población pediátrica:
El perfil de seguridad de VPRIV en los estudios clínicos en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en los pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años):
El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos en los que participaron pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud únicamente para aquellos pacientes que hayan recibido como mínimo tres infusiones y las hayan tolerado bien.

Posología:

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Pueden hacerse ajustes a la dosis de forma individual, con base en el logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluados

dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg.

Los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiarse a VPRIV, a las mismas dosis y frecuencia.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal o hepática:

Con base en el conocimiento actual de la farmacocinética y la farmacodinamia de la velaglucerasa alfa, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes que tienen deterioro de la función renal o hepática.

Ancianos (≥ 65 años de edad):
Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo intervalo de dosificación (15 a
60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.

Niños:
Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se les administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del intervalo de edad pediátrica y de adolescencia (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia en niños y adultos fueron similares.

Método de administración:

Exclusivamente para uso intravenoso.
Deberá administrarse en forma de infusión intravenosa de 60 minutos de duración. Deberá administrarse a través de un filtro de 0,22 µm.

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
-El Inserto Versión 5 de fecha Enero de 2015

-Información para prescribir Versión 5 de fecha Enero de 2015
-Declaración sucinta Versión 2 de fecha Enero de 2015

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

Composición:

Cada vial de 400 unidades contiene 10 mg de velaglucerasa alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes de estudios clínicos con Vpriv. Como sucede con cualquier producto intravenoso con proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad y por lo tanto deberá contarse con asistencia médica inmediata y adecuada cuando se administra Vpriv. Si existe una reacción severa, deberán seguirse las pautas médicas actuales aplicables para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Vpriv deberá administrarse con cuidado en el caso de pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del producto medicinal o a otra terapia de reemplazo enzimático.

Reacciones relacionadas con la infusión: En estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Vpriv. Los síntomas más frecuentes de este tipo de reacciones fueron: cefalea, mareo, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia.
En general las reacciones relacionadas con la infusión fueron leves y en caso de pacientes sin tratamiento previo, comenzaron a manifestar sobre todo durante los

primeros 6 meses del tratamiento, en tanto la frecuencia disminuyó con el transcurso del tiempo. El tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión debe estar basado en la severidad de la reacción, esto es, disminución de la velocidad de la infusión, tratamiento con medicamentos como son antihistamínicos, antipiréticos, y/o corticosteroides y/o la interrupción reanudación del tratamiento con aumento del tiempo de la infusión.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides pueden reducir reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos, los pacientes no fueron habitualmente premedicados antes de la infusión de Vpriv.

Reacciones adversas:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los cuales se les administró velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro pacientes nunca antes habían recibido TRE, y 40 se cambiaron de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad en el momento del primer tratamiento con VPRIV, y eran 46 hombres y 48 mujeres.
Las reacciones adversas más graves informadas en los pacientes de los estudios clínicos fueron las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión observados con mayor frecuencia fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. La única reacción adversa que ocasionó la interrupción del tratamiento fue una reacción relacionada con la infusión.

Las reacciones adversas informadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 aparecen en la Tabla 1. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia, de acuerdo con las convenciones del MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente (≥1/10) y frecuente (≥1/100 a <1/10). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones medicamentosas adversas derivadas de los informes posteriores al mercadeo diferentes de los ensayos clínicos intervencionistas aparecen en cursiva.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacción de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	
Trastornos cardiacos		taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		disnea
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal / dolor abdominal alto	náuseas
Trastornos de la piel y		erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda	
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	reacción relacionada con la infusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal	molestias torácicas

Investigaciones		**prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes**

Población pediátrica:
El perfil de seguridad de VPRIV en los estudios clínicos en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en los pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años):
El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos en los que participaron pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud únicamente para aquellos pacientes que hayan recibido como mínimo tres infusiones y las hayan tolerado bien.

Posología:

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Pueden hacerse ajustes a la dosis de forma individual, con base en el logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluados dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg.

Los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiarse a VPRIV, a las mismas dosis y frecuencia.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal o hepática:

Con base en el conocimiento actual de la farmacocinética y la farmacodinamia de la velaglucerasa alfa, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes que tienen deterioro de la función renal o hepática.

Ancianos (≥ 65 años de edad):
Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo intervalo de dosificación (15 a
60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.

Niños:
Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se les administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del intervalo de edad pediátrica y de adolescencia (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia en niños y adultos fueron similares.

Método de administración:

Exclusivamente para uso intravenoso.
Deberá administrarse en forma de infusión intravenosa de 60 minutos de duración. Deberá administrarse a través de un filtro de 0,22 µm.

Vía de Administración: Intravenoso

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 5 de fecha Enero de 2015, la información para prescribir Versión 5 de fecha Enero de 2015 y la declaración sucinta Versión 2 de fecha Enero de 2015 para el producto de la referencia.

3.1.3.8. VA- MENGOC - BC

Expediente : 40062
Radicado : 2016076166
Fecha : 08/06/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Instituto Finlay

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

•Vesiculas purificadas de membrana externa de meningococo serogrupo B 50 µg
•Polisacarido capsular purificado de meningococo serogrupo C 50 µg
Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Está indicada para la inmunización activa contra la enfermedad meningocócica causada por los serogrupos b y c. se recomienda su uso a partir de los tres meses de edad en adelante, en residentes de zonas edemo-epidémicas o que viajen hacia esas áreas. Se aconseja su administración a personas que viven en comunidades cerradas, tales como círculos infantiles, escuelas internas, campamentos militares, prisiones, áreas densamente pobladas y en cualquier comunidad donde hayan estado presentes casos portadores de meningococos de los serogrupos b y c, por haber estado expuestas al riesgo de contraer le enfermedad.

Contraindicaciones: No se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. La aparición de cualquier reacción severa con la administración de la primera dosis es rara, pero contraindica una segunda dosis.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: VA-MENGOC-BC no se debe administrar a mujeres embarazadas, a menos que se considere necesario y justificado su uso debido a un alto riesgo epidemiológico. En todos los centros de vacunación se recomienda tener listo un medicamento apropiado (Solución de Adrenalina de 1/1000) para el tratamiento inmediato, en caso de que se pueda presentar una reacción anafiláctica. Las personas que estén recibiendo tratamiento inmunodepresivo o aquellas que tengan el antecedente comprobado de presentar desordenes inmunológicos pueden no alcanzar una respuesta adecuada a la aplicación de la vacuna.

Advertencias: La vacuna nunca debe administrarse por vía intravenosa. La correcta manipulación y extracción por el personal médico, de una o varias dosis de vacuna en un frasco multidosis garantiza la calidad del producto. Por este motivo una vez puncionado el bulbo, debe mantenerse protegido de la luz y conservado a una temperatura de 2 a8°C, no se debe utilizar pasadas 24 horas. El productor no se responsabiliza con el incumplimiento de las recomendaciones de manipulación y conservación de la vacuna. Esta vacuna no puede usarse después de su fecha de vencimiento.

Reacciones adversas:

En un número considerable de ensayos clínicos y estudios de post-licenciamiento realizados en
Cuba y en otros países, no se han observado reacciones adversas graves en los vacunados con VA-MENGOC-BC.Desde el año 2003, los casos hospitalizados por manifestaciones adversas severas han estado en una frecuencia de 3,16 por millón de dosis administradas, lo cual lo clasifican como muy raros. Las manifestaciones adversas leves y moderadas, estuvieron en una frecuencia de 71 por 100 mil dosis, lo cual significa que son raros (entre 10 y 100 notificaciones en 100 mil dosis). Los diagnósticos más frecuentes fueron los sistémicos lo cual se corresponde a lo esperado a vacunas inactivadas, y las manifestaciones locales se vieron en uno de cada siete personas con manifestaciones clínicas adversas.
Las manifestaciones más frecuentes fueron dolor, enrojecimiento y eritema local; y en los eventos sistémicos, lo más frecuente fue fiebre: temperaturas de 38 °C o más, muy raramente ésta puede mantenerse por más de dos días. Con menor frecuencia se han descrito casos de temperaturas de 39 °C o más, en general estos cuadros febriles evolucionan rápida y favorablemente. Pueden presentarse malestar general, cefalea y somnolencia y las manifestaciones de hipersensibilidad estuvieron por debajo de 5 por cada 100 mil dosis; no hubo shock anafiláctico. La incidencia de manifestaciones adversas tiende a disminuir después de la segunda dosis. Esta vacuna no produce bajo ningún concepto la enfermedad, sus síntomas ni sus signos principales.

Interacciones:

Ninguna incompatibilidad física o química ha sido reportada. Si esta vacuna es administrada junto con otras vacunas consideradas dentro del programa de inmunización debe ser aplicada separadamente y en sitios diferentes con jeringuillas diferentes.

Dosificación y Grupo Etario:

VA-MENGOC-BC debe administrarse por vía intramuscular profunda, preferentemente en la región deltoidea, usando las normas de esterilidad y asepsia. En niños con músculo deltoides muy pequeño la vacuna debe inyectarse en la cara antero-lateral del muslo. Agite suavemente el contenido del bulbo antes de extraer cada dosis, para asegurar una correcta homogeneidad, debido a que el gel tiende a sedimentar.

Vía de Administración: IM

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

•Vesiculas purificadas de membrana externa de meningococo serogrupo B 50 µg
•Polisacarido capsular purificado de meningococo serogrupo C 50 µg
Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Está indicada para la inmunización activa contra la enfermedad meningocócica causada por los serogrupos b y c. se recomienda su uso a partir de los tres meses de edad en adelante, en residentes de zonas edemo-epidémicas o que viajen hacia esas áreas. Se aconseja su administración a personas que viven en comunidades cerradas, tales como círculos infantiles, escuelas internas, campamentos militares, prisiones, áreas densamente pobladas y en cualquier comunidad donde hayan estado presentes casos portadores de meningococos de los serogrupos b y c, por haber estado expuestas al riesgo de contraer le enfermedad.

Contraindicaciones: No se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. La aparición de cualquier reacción severa con la administración de la primera dosis es rara, pero contraindica una segunda dosis.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: VA-MENGOC-BC no se debe administrar a mujeres embarazadas, a menos que se considere necesario y justificado su uso debido a un alto riesgo epidemiológico. En todos los centros de vacunación se recomienda tener listo un medicamento apropiado (Solución de Adrenalina de 1/1000) para el tratamiento inmediato, en caso de que se pueda presentar una reacción anafiláctica. Las personas que estén recibiendo tratamiento inmunodepresivo o aquellas que tengan el antecedente comprobado de presentar desordenes inmunológicos pueden no alcanzar una respuesta adecuada a la aplicación de la vacuna.

Advertencias: La vacuna nunca debe administrarse por vía intravenosa. La correcta manipulación y extracción por el personal médico, de una o varias dosis de vacuna en un frasco multidosis garantiza la calidad del producto. Por este motivo una vez puncionado el bulbo, debe mantenerse protegido de la luz y conservado a una temperatura de 2 a8°C, no se debe utilizar pasadas 24 horas. El productor no se responsabiliza con el incumplimiento de las recomendaciones de manipulación y conservación de la vacuna. Esta vacuna no puede usarse después de su fecha de vencimiento.

Reacciones adversas:

En un número considerable de ensayos clínicos y estudios de post-licenciamiento realizados en
Cuba y en otros países, no se han observado reacciones adversas graves en los vacunados con VA-MENGOC-BC.Desde el año 2003, los casos hospitalizados por manifestaciones adversas severas han estado en una frecuencia de 3,16 por millón de dosis administradas, lo cual lo clasifican como muy raros. Las manifestaciones adversas leves y moderadas, estuvieron en una frecuencia de 71 por 100 mil dosis, lo cual significa que son raros (entre 10 y 100 notificaciones en 100 mil dosis). Los diagnósticos más frecuentes fueron los sistémicos lo cual se corresponde a lo esperado a vacunas inactivadas, y las manifestaciones locales se vieron en uno de cada siete personas con manifestaciones clínicas adversas.
Las manifestaciones más frecuentes fueron dolor, enrojecimiento y eritema local; y en los eventos sistémicos, lo más frecuente fue fiebre: temperaturas de 38 °C o más, muy raramente ésta puede mantenerse por más de dos días. Con menor frecuencia se han descrito casos de temperaturas de 39 °C o más, en general estos cuadros febriles evolucionan rápida y favorablemente. Pueden presentarse malestar general, cefalea y somnolencia y las manifestaciones de hipersensibilidad estuvieron por debajo de 5 por cada 100 mil dosis; no hubo shock anafiláctico. La incidencia de manifestaciones adversas tiende a disminuir después de la segunda dosis. Esta vacuna no produce bajo ningún concepto la enfermedad, sus síntomas ni sus signos principales.

Interacciones:

Ninguna incompatibilidad física o química ha sido reportada. Si esta vacuna es administrada junto con otras vacunas consideradas dentro del programa de inmunización debe ser aplicada separadamente y en sitios diferentes con jeringuillas diferentes.

Dosificación y Grupo Etario:

VA-MENGOC-BC debe administrarse por vía intramuscular profunda, preferentemente en la región deltoidea, usando las normas de esterilidad y asepsia. En niños con músculo deltoides muy pequeño la vacuna debe inyectarse en la cara antero-lateral del muslo. Agite suavemente el contenido del bulbo antes de extraer cada dosis, para asegurar una correcta homogeneidad, debido a que el gel tiende a sedimentar.

Vía de Administración: IM

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.9. MUTAFLOR CAPSULAS Y MUTAFLOR SUSPENSION

Expediente : 20110918
Radicado : 2016079814
Fecha : 15/06/2016
Interesado : Closter Pharma S.A.S
Fabricante : Ardeypharm GmbH

Composición:

Mutaflor cápsulas:

Células viables de E coli cepa NISSLE 1917
2,5 A 25 X 10^9

Mutaflor suspensión:

Células viables de *E. coli* cepa NISSLE 1917
1 X 10^8. UFC/mL

Forma farmacéutica: Cápsulas gastroresistentes y suspensión

Indicaciones:

Cápsulas:
- Colitis ulcerativa.
- Constipación crónica
- Síndrome de colon irritable

Suspensión:
- Diarrea en infantes, niños pequeños y niños

- Prevención de la colonización de bacterias nocivas en el intestino e impide su colonización.
- Mejora las defensas naturales de los niños nacidos a pre-termino y a término.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la E coli o cualquiera de los componentes del producto.
Al ser un colonizador natural del intestino, su uso acorde con las instrucciones, no presenta riesgo conocido incluso en embarazo y lactancia.
Precauciones:

Precauciones y Advertencias:

Ciertos antibióticos y Sulfas pueden reducir la eficacia de Mutaflor.

Reacciones adversas:

Clasificación de riesgos:
Muy común: más de 1 de 10 pacientes tratados
Común: menos de 1 de 10 pacientes tratados
Poco frecuente: Menos de 1 en 100 pacientes tratados.
Raro: Menos de 1 en 1.000.
Muy raro: Menos de 1 en 10.000

Flatulencia: Muy común al inicio del tratamiento.

Dolor abdominal, ruido intestinal, heces blandas, diarrea, nausea, vomito: Muy raramente.

Dolor de cabeza: Muy raro.

Enrojecimiento o erupciones cutáneas: Muy raro

Interacciones:

Las sulfas y algunos antibióticos pueden disminuir el efecto de Mutaflor

Dosificación y Grupo Etario:

Cápsulas: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 capsula de Mutaflor los 4 primeros días y luego aumentar la dosis a 2 capsulas diarias.
En caso de constipación puede aumentarse la dosis a 4 capsulas diarias.

Suspensión: En diarrea 1 mL 3 veces al dia.
Diarrea con alimentación por sonda1 ampolla x 5 mL una vez al dia.
Prevención de colonización por bacterias de bacterias nocivas: 1 ampolla x 1mL una vez al dia.
Aumento de defensas en infantes nacidos a término o antes de término: Durante la primera semana de vida 1 ampolla de 1 mL una vez al dia. En la segunda semana de vida 1mL 3 veces a la semana.

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 Poductos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto Mutaflor Cápsulas únicamente con la siguiente información:

<u>Cápsulas:</u>

Composición: Células viables de E coli cepa NISSLE 1917 2,5 A 25 X 10^9

Forma farmacéutica: Cápsulas gastroresistentes

Indicaciones: Coadyuvante en la prevención de la recaida en la Colitis ulcerativa

En cuanto a las otras indicaciones propuestas, la Sala recomienda negarlas por cuanto en los estudios presentados no se observa una respuesta clínica significativa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la E coli o cualquiera de los componentes del producto.
Al ser un colonizador natural del intestino, su uso acorde con las instrucciones, no presenta riesgo conocido incluso en embarazo y lactancia.
Precauciones:

Precauciones y Advertencias:

Ciertos antibióticos y Sulfas pueden reducir la eficacia de Mutaflor.

Reacciones adversas:

Clasificación de riesgos:
Muy común: más de 1 de 10 pacientes tratados
Común: menos de 1 de 10 pacientes tratados
Poco frecuente: Menos de 1 en 100 pacientes tratados.
Raro: Menos de 1 en 1.000.
Muy raro: Menos de 1 en 10.000

Flatulencia: Muy común al inicio del tratamiento.

Dolor abdominal, ruido intestinal, heces blandas, diarrea, nausea, vomito: Muy raramente.

Dolor de cabeza: Muy raro.

Enrojecimiento o erupciones cutáneas: Muy raro

Interacciones:

Las sulfas y algunos antibióticos pueden disminuir el efecto de Mutaflor

Dosificación y Grupo Etario:

Cápsulas: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 capsula de Mutaflor los 4 primeros días y luego aumentar la dosis a 2 capsulas diarias.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Por último, la Sala no recomienda la forma farmacéutica suspensión ni sus indicaciones ya que los estudios clínicos en niños no permiten concluir favorablemente sobre la real utilidad de este producto en los usos propuestos.

3.1.3.10. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE
IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20110984
Radicado : 2016080942
Fecha : 17/06/2016

Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada Vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.
Cada Vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):
-Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
-En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
-Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
-Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):
-Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
-En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:
-En asociación con metrotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:
-Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitopasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteinas murinas.
Pacientes con infecciones graves y activas.
Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes (≥ 25 x 109/L) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún>25 x 109/L). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.
Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos: Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones: Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

Infecciones Hepatitis B: Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

Neutropenia tardía: Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Reacciones de la piel: Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

Vacunación: Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea: No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consiente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes (≥ 25 x 109/L, como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún>25 x 109/L).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, nauseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatia multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes: ≥ 1/10
- Frecuentes: ≥ 1/100 a< 1/10
- Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100
- Raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1000
- Muy raras: < 1/10.000.

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatia multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfoadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad. insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab®(Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un
esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m2 de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m2 de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m2 de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m2 de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m2 de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia,
luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m2 de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m2 de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 109/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m2 de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Inserto versión 01-2016
-Información para prescribir versión 01-2016

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

3.1.3.11. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2015168993
Fecha : 16/06/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG

Composición: Cada vial de 1 mL contiene 200 mg de certolizumab pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Artritis reumatoide
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica
Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (Farmacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Embarazo y Lactancia

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y advertencias:

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis
Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin) previa.
Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado de o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para

tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)
Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias
No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron

placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel
Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merkell en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardiaca Congestiva
Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad
En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones Neurológicas
El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los

nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas
En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs Biológicos)
En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMEs biológicos.

Autoinmunidad
El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones
Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en

pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión
Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con CIMZIA fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (> 8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Artritis reumatoide
Cimzia se estudió en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo, se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados, fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria, neumonía y exantema (0.2 %).

Espondiloartritis axial
Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica
Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (ADR's)
La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de artritis reumatoide y los casos post-comercialización.
Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad "posible" relacionada con certolizumab pegol, se listan de

acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común ≥ 1/10; común ≥ 1/100 a < 1/10; poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100; raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raro < 1/10.000), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización:

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada)infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental,
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, inflamación de nervios craneales, afectación de la coordinación o equilibrio
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), sincope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis,* telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea
	Poco Común	ascitis, úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	odinofagia, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, ulceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, trastorno en la textura del pelo
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, síntomas en la vejiga y uretra
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea),trastornos de la mama
	Raro	disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
	Poco Común	escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
	Raro	fístula (cualquier sitio)
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

Se han observado casos poco frecuentes de Reacciones Adversas adicionales de Cimzia en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro general de la salud física, aborto espontáneo y azoospermia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide, fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.
En los estudios clínicos de Cimzia en artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4.049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.
Las tasas en los estudios clínicos para CIMZIA no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice CIMZIA en una población de pacientes más amplia.

Insuficiencia cardiaca
En los estudios clínicos de artritis reumatoide controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con CIMZIA. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Artritis Reumatoide
El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial
El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica
El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Autoanticuerpos
En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con CIMZIA® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad
Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a CIMZIA después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial
No disponible.

Interacciones: El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.
La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

Vía de administración: Sub-cutánea.

Dosificación y grupo etario:
Dosis de carga
La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

• Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide
Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial
Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica
Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Medicamentos concomitante
Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)
No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática
Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación

Población pediátrica (<18 años)
No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos

Método de administración
Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades
En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique que el medicamento en el cilindro de la jeringa sea transparente a amarillo pálido y esté libre de partículas. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección
Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, tirando el anillo de plástico en línea recta. Cuide no tocar la aguja y no permita que la aguja entre en contacto con alguna otra superficie. No doble la aguja.

Aplicar inmediatamente.
Sostenga la jeringa con la aguja hacia abajo.
Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando el pulgar o un pedazo de gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección por unos pocos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Vía de administración: Parenteral (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. 2016004890 generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para la renovación del registro sanitario
- Inserto Versión 10-2015 - CCDSc2015-015
- Información para prescribir Versión CCDS Certolizumab pegol c2015-015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.8., 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:

Composición: Cada vial de 1 mL contiene 200 mg de certolizumab pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Artritis reumatoide
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica
Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (Farmacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Embarazo y Lactancia

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y advertencias:

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis
Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin) previa.
Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado de o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de

tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)
Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias
No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan

neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel
Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merkell en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes

periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardiaca Congestiva
Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad
En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones Neurológicas
El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis

transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas
En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs Biológicos)
En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMEs biológicos.

Autoinmunidad
El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones
Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de

vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión
Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con CIMZIA fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (> 8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Artritis reumatoide
Cimzia se estudió en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965

pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo, se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados, fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria, neumonía y exantema (0.2 %).

Espondiloartritis axial
Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica
Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (ADR's)

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de artritis reumatoide y los casos post-comercialización.
Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad "posible" relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común ≥ 1/10; común ≥ 1/100 a < 1/10; poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100; raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raro < 1/10.000), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización:

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada)infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental,
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, inflamación de nervios craneales, afectación de la coordinación o equilibrio
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), sincope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis,* telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos	Común	nausea

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
gastrointestinales	Poco Común	ascitis, úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	odinofagia, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, ulceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, trastorno en la textura del pelo
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, síntomas en la vejiga y uretra
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea),trastornos de la mama
	Raro	disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
	Poco Común	escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
	Raro	fístula (cualquier sitio)
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

Se han observado casos poco frecuentes de Reacciones Adversas adicionales de Cimzia en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro general de la salud física, aborto espontáneo y azoospermia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones
La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide, fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.
En los estudios clínicos de Cimzia en artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4.049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.
Las tasas en los estudios clínicos para CIMZIA no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice CIMZIA en una población de pacientes más amplia.

Insuficiencia cardiaca
En los estudios clínicos de artritis reumatoide controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con CIMZIA. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Artritis Reumatoide
El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial
El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Autoanticuerpos
En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con CIMZIA® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad
Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a CIMZIA después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial
No disponible.

Interacciones: El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.

La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

Vía de administración: Sub-cutánea.

Dosificación y grupo etario:
Dosis de carga
La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

• Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide
Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial
Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica
Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Medicamentos concomitante

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)
No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática
Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación

Población pediátrica (<18 años)
No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos

Método de administración
Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades
En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique que el medicamento en el cilindro de la jeringa sea transparente a amarillo pálido y esté libre de partículas. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección
Limpie el sitio de inyección con la
almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, tirando el anillo de plástico en línea recta. Cuide no tocar la aguja y no permita que la aguja entre en contacto con alguna otra superficie. No doble la aguja.

Aplicar inmediatamente.
Sostenga la jeringa con la aguja hacia abajo.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando el pulgar o un pedazo de gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección por unos pocos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Vía de administración: Parenteral (Subcutánea)

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 10-2015 - CCDSc2015-015 y la información para prescribir Versión CCDS Certolizumab pegol c2015-015 para el producto de la referencia

3.1.3.12. AMGEVITA 40 mg / 0.8 mL
AMGEVITA 20 mg / 0.4 mL

Expediente : 20108486
Radicado : 2016053525
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Amgevita está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (*PJIA*, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeirosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”).

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotales y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotales, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que descontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotales fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: ≥ 1/10; común: ≥ 1/100 a 1/10; poco común: ≥ 1/1,000 a 1/100; raro: ≥ 1/10,000 a 1/1,000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasis, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
de administración*	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotales controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la descontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por Pneumocystis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotales con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la descontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La descontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamtorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMEs). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosterides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en las Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab

debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis incial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Inserto versión 1 de Marzo de 2016
-Información para prescribir versión 1 de Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información sobre en que países se encuentra comercializado el producto de la referencia y si tiene información analizada de poscomercialización en los mismos.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856
Radicado : 2016068419
Fecha : 23/05/2016
Interesado : Procaps S.A.

Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene ácidos omega 3 etil ester al 84% (equivalente a 840 mg de EPA + DHA) 1 g, atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 40 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con forma de dosificación Unigel™

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

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

Precauciones y advertencias:

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

Las concentraciones de atorvastatina pueden elevarse considerablemente en presencia de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, como eritromicina, ciclosporina u otros, generando el riesgo potencial de efectos adversos sobre el músculo estriado (rabdomiólisis). No se han demostrado interacciones con los etil esteres de Omega 3

Dosificación y Grupo Etario:

Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.4.2. PALDAR H

Expediente : 20100843
Radicado : 2016078793
Fecha : 14/06/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : BrobeL SRL

Composición:

Cada 100 g contienen mupirocina 2,00 g (como mupirocina cálcica), hidrocortisona1,00 g

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Paldar H, está indicado para infecciones primarias (tales como impétigo, foliculitis y forunculosis) producidas por cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, cuando el componente inflamatorio haga recomendable el uso simultáneo de un corticoide tópico.
Infecciones secundarias sobre dermatosis que responden a los corticoides (tales como dermatitis atópica, dermatitis eczematosa y dermatitis de contacto) producidas por cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, siempre que su extensión sea limitada.
Lesiones traumáticas infectadas por gérmenes sensibles.

Contraindicaciones:

Paldar H, está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Infecciones virales, inmunosupresión, tuberculosis activa, enfermedad de Cushing.

Precauciones y advertencias:

Paldar H, no está formulado para aplicarlo sobre las mucosas.
Evitar el contacto con los ojos.

Como sucede con otros productos antibacterianos, el uso prolongado puede causar crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos.

En caso de presentarse sensibilización o irritación local severa, interrumpir el uso de Paldar H e implementar un tratamiento alternativo adecuado de la infección.

La absorción sistémica de los corticoides tópicos puede producir supresión reversible del eje hipotálamo –pituitario-adrenal (HPA), síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria. Las condiciones que aumentan la absorción percutánea incluyen el uso de corticoesteroides de potencia alta, el uso en grandes extensiones, el uso prolongado, la cura oclusiva, la aplicación en piel irritada, heridas abiertas y exulceraciones. Por lo tanto, los pacientes en esas circunstancias deberán ser evaluados periódicamente. Si se observara supresión del eje HPA, deberá descontinuarse la terapia, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir el corticoide por uno de menor potencia. Los niños pueden absorber proporcionalmente mayores cantidades de corticoides y, por lo tanto, son más susceptibles a toxicidad sistémica. Si se desarrolla irritación, el corticoide deberá ser descontinuado y administrarse la terapia adecuada.

Embarazo: Los corticoides son generalmente teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados en forma sistémica en dosis bajas. No existen estudios controlados con la asociación de mupirocina e hidrocortisona en mujeres embarazadas. Por tal motivo, Paldar H sólo debería utilizarse durante el embarazo con suma precaución y cuando resulte estrictamente necesario, evitando el uso de cantidades grandes o durante períodos prolongados.

Lactancia: Se desconoce si la mupirocina es excretada en la leche humana. Tampoco se conoce si la administración tópica de corticoides puede ser absorbida en cantidades suficientes para ser detectables a nivel de la leche. Por tal motivo, se recomienda precaución al administrar Paldar H a mujeres que se encuentren amamantando.

Uso Pediátrico: La eficacia y seguridad de la mupirocina en la forma crema 2% ha sido establecida en estudios clínicos en niños y adolescentes de 3 meses a 16 años de edad. Los niños son más susceptibles que los adultos a la supresión del eje HPA y al síndrome de Cushing con el uso de corticoides tópicos, debido a la mayor superficie

cutánea en relación al peso corporal. Por lo tanto, el uso de Paldar H en niños deberá ser instituido durante el menor tiempo posible y limitado a la menor cantidad posible compatible con el efecto terapéutico buscado.

Uso en geriatría: Los estudios clínicos no han demostrado diferencias en cuanto a eficacia y seguridad de la mupirocina y la hidrocortisona en los ancianos respecto de los individuos más jóvenes.

Reacciones adversas:

Mupirocina: Las reacciones adversas más frecuentes observadas (>1%) en los estudios clínicos han sido: náuseas, cefalea, erupción cutánea, ardor en el sitio de aplicación y prurito.

Más raramente: dolor abdominal, celulitis, dermatitis, mareo, infección secundaria en heridas, estomatitis ulcerativa, sangrado por eczema, dolor por eczema, urticaria y sequedad de la piel.

Hidrocortisona: Los efectos locales que pueden aparecer son signos de infección o de irritación que requieren atención médica, retirar el medicamento y aplicar la terapia adecuada. Su uso prolongado puede ocasionar acné o seborrea, hipertricosis, pecas, atrofia cutánea, adelgazamiento de la piel o foliculitis. Los efectos sistémicos son más frecuentes con el uso de vendajes oclusivos, en los niños o en personas con insuficiencia hepática. Debido a que se produce cierta absorción sistémica, su uso prolongado o en grandes superficies puede dar lugar a supresión del eje HPA. En tal caso, reducir la frecuencia de aplicación o reducir la medicación. La recuperación es rápida y completa tras la supresión del fármaco. También pueden presentarse reacciones alérgicas debidas a la hidrocortisona.

Interacciones:

No aplicar simultáneamente en la misma zona que otras preparaciones tópicas. Los corticoides pueden interferir las pruebas de función adrenal evaluada mediante la estimulación con corticotrofina (ACTH) o por la determinación de cortisol en plasma, así como la función del eje HPA. Ambas pueden disminuir si se ha producido absorción significativa del medicamento, sobre en niños. Las concentraciones de glucosa en sangre y orina pueden estar elevadas debido a la actividad hipoglucémica intrínseca de los corticoides.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Aplicar pequeña cantidad de Paldar H en la superficie afectada, tres veces al día, durante 10 días. Los pacientes que no presenten mejoría dentro de los 3 a 5 días de tratamiento deben consultar al médico.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición:

Cada 100 g contienen mupirocina 2,00 g (como mupirocina cálcica), hidrocortisona1,00 g

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Infecciones secundarias sobre dermatosis que responden a los corticoides (tales como dermatitis atópica, dermatitis eczematosa y dermatitis de contacto) producidas por cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, siempre que su extensión sea limitada.

Contraindicaciones:

Paldar H, está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Infecciones virales, inmunosupresión, tuberculosis activa, enfermedad de Cushing.

Precauciones y advertencias:

Paldar H, no está formulado para aplicarlo sobre las mucosas.
Evitar el contacto con los ojos.

Como sucede con otros productos antibacterianos, el uso prolongado puede causar crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos.

En caso de presentarse sensibilización o irritación local severa, interrumpir el uso de Paldar H e implementar un tratamiento alternativo adecuado de la infección.

La absorción sistémica de los corticoides tópicos puede producir supresión reversible del eje hipotálamo –pituitario-adrenal (HPA), síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria. Las condiciones que aumentan la absorción percutánea incluyen el uso de corticoesteroides de potencia alta, el uso en grandes extensiones, el uso prolongado, la cura oclusiva, la aplicación en piel irritada, heridas abiertas y exulceraciones. Por lo tanto, los pacientes en esas circunstancias deberán ser evaluados periódicamente. Si se observara supresión del eje HPA, deberá descontinuarse la terapia, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir el corticoide por uno de menor potencia. Los niños pueden absorber proporcionalmente mayores cantidades de corticoides y, por lo tanto, son más susceptibles a toxicidad sistémica. Si se desarrolla irritación, el corticoide deberá ser descontinuado y administrarse la terapia adecuada.

Embarazo: Los corticoides son generalmente teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados en forma sistémica en dosis bajas. No existen estudios controlados con la asociación de mupirocina e hidrocortisona en mujeres embarazadas. Por tal motivo, Paldar H sólo debería utilizarse durante el embarazo con suma precaución y cuando resulte estrictamente necesario, evitando el uso de cantidades grandes o durante períodos prolongados.

Lactancia: Se desconoce si la mupirocina es excretada en la leche humana. Tampoco se conoce si la administración tópica de corticoides puede ser absorbida en cantidades suficientes para ser detectables a nivel de la leche. Por tal motivo, se recomienda precaución al administrar Paldar H a mujeres que se encuentren amamantando.

Uso Pediátrico: La eficacia y seguridad de la mupirocina en la forma crema 2% ha sido establecida en estudios clínicos en niños y adolescentes de 3 meses a 16 años de edad. Los niños son más susceptibles que los adultos a la supresión del eje HPA y al síndrome de Cushing con el uso de corticoides tópicos, debido a la mayor superficie cutánea en relación al peso corporal. Por lo tanto, el uso de Paldar H en niños deberá ser instituido durante el menor tiempo posible y limitado a la menor cantidad posible compatible con el efecto terapéutico buscado.

Uso en geriatría: Los estudios clínicos no han demostrado diferencias en cuanto a eficacia y seguridad de la mupirocina y la hidrocortisona en los ancianos respecto de los individuos más jóvenes.

Reacciones adversas:

Mupirocina: Las reacciones adversas más frecuentes observadas (>1%) en los estudios clínicos han sido: náuseas, cefalea, erupción cutánea, ardor en el sitio de aplicación y prurito.

Más raramente: dolor abdominal, celulitis, dermatitis, mareo, infección secundaria en heridas, estomatitis ulcerativa, sangrado por eczema, dolor por eczema, urticaria y sequedad de la piel.

Hidrocortisona: Los efectos locales que pueden aparecer son signos de infección o de irritación que requieren atención médica, retirar el medicamento y aplicar la terapia adecuada. Su uso prolongado puede ocasionar acné o seborrea, hipertricosis, pecas, atrofia cutánea, adelgazamiento de la piel o foliculitis. Los efectos sistémicos son más frecuentes con el uso de vendajes oclusivos, en los niños o en personas con insuficiencia hepática. Debido a que se produce cierta absorción sistémica, su uso prolongado o en grandes superficies puede dar lugar a supresión del eje HPA. En tal caso, reducir la frecuencia de aplicación o reducir la medicación. La recuperación es rápida y completa tras la supresión del fármaco. También pueden presentarse reacciones alérgicas debidas a la hidrocortisona.

Interacciones:

No aplicar simultáneamente en la misma zona que otras preparaciones tópicas. Los corticoides pueden interferir las pruebas de función adrenal evaluada mediante la estimulación con corticotrofina (ACTH) o por la determinación de cortisol en plasma, así como la función del eje HPA. Ambas pueden disminuir si se ha producido absorción significativa del medicamento, sobre en niños. Las concentraciones de glucosa en sangre y orina pueden estar elevadas debido a la actividad hipoglucémica intrínseca de los corticoides.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Aplicar pequeña cantidad de Paldar H en la superficie afectada, tres veces al día, durante 10 días. Los pacientes que no presenten mejoría dentro de los 3 a 5 días de tratamiento deben consultar al médico.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.10.0.N20

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.3. MOVELIS®

Expediente : 20107647
Radicado : 2016043001
Fecha : 05/04/2016
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Valeant Pharmaceuticals Internacional Inc.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene ibuprofeno 800 mg + famotidina 26.6 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Movelis® está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para disminuir el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales superiores en pacientes que están tomando Ibuprofeno para éstas indicaciones. Movelis® se estudió principalmente en personas menores de 65 años de edad y quienes no tenían una historia previa de úlceras del estómago y el intestino superior.

Contraindicaciones:

Movelis® está contraindicado en:
-Hipersensibilidad conocida a famotidina u otros antagonistas de los receptores H2
-Asma preexistente, urticaria o reacciones alérgicas después de tomar aspirina u otros AINEs
-En El tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC)
-En pacientes en las últimas etapas de embarazo

Precauciones y advertencias:

Eventos trombóticos cardiovasculares:

Estudios clínicos de diferentes AINEs selectivos y no selectivos de la COX-2, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, con una duración de hasta 3 años mostraron un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) serios, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular los cuales pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden implicar un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV pueden presentar un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, la dosis eficaz más baja debe utilizarse por el periodo más breve posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas al desarrollo de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas CV anteriores. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV serios y las medidas a tomar en caso de que ocurran.
No hay evidencia consistente de que el uso concomitante con aspirina disminuya el riesgo de eventos trombóticos CV serios asociado con el uso de AINEs. El uso concomitante de la aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos GI serios.
Dos estudios clínicos controlados a gran escala de AINEs selectivos de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de IDAC (injerto de derivación de la arteria coronaria) encontró una mayor incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular [consulte 6. Contraindicaciones].
Hipertensión
Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, puede desencadenar hipertensión de nuevo inicio o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, de los cuales ambos pueden contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta disminuida a estas terapias cuando están tomando AINEs. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben utilizarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe monitorearse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINEs y durante todo el curso de la terapia [consulte 10. Interacciones medicamentosas].
Insuficiencia cardiaca congestiva y edema:

La retención de líquidos y edema se observaron en algunos pacientes tomando AINEs. Movelis® debe utilizarse con cuidado en pacientes con retención de líquidos o insuficienciacardíaca.

Riesgo de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinal:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las Movelis®, pueden causar serias reacciones adversas gastrointestinales (GI) incluyendo inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o grueso, lo cual puede ser fatal. Estas reacciones adversas serias pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs.

Solamente 1 de cada 5 pacientes bajo un tratamiento con AINEs que desarrollan un efecto adverso serio del tracto gastrointestinal superior, es sintomático. Las úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia, o perforación causada por AINEs ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados por 3-6 meses y en alrededor de 2-4% de los pacientes tratados por 1 año. Estas tendencias continúan con el uso prolongado, incrementando la probabilidad de desarrollar un evento GI serio en algún momento durante el curso de la terapia. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está enteramente libre de riesgo. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben prescribirse con suma precaución en personas con una historia previa de enfermedad ulcerosa o hemorragia GI. Los pacientes con una historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan AINEs tienen un riesgo aumentado más de 10 veces de desarrollar sangrado gastrointestinal en comparación con pacientes que no presentan ninguno de dichos factores de riesgo.. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINEs, incluyendo Movelis®, comprenden el uso concomitante de corticosteroides orales, anticoagulantes, medicamentos antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina a dosis bajas), duración prolongada de terapia con AINEs, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada y estado de salud general deficiente. La mayoría de los reportes espontáneos de reacciones gastrointestinales fatales provienen de pacientes ancianos o debilitados y, por consiguiente, se requiere especial cuidado cuando esta población se está tratando con Movelis®.

Para minimizar el riesgo potencial de una reacción adversa gastrointestinal en pacientes tratados con un AINE, debe emplearse la duración más corta posible. Los pacientes y médicos deben permanecer atentos a signos y síntomas de úlceras y hemorragias gastrointestinales durante la terapia con AINEs e iniciar rápidamente una evaluación adicional y el tratamiento en caso de que se sospeche una seria reacción adversa gastrointestinal. Esto debería incluir la descontinuación del AINE hasta que se pueda descartar una reacción adversa gastrointestinal seria. Para los pacientes de alto riesgo deben considerarse terapias alternativas que no implican los AINEs.

Estudios epidemiológicos de casos y controles y diseños de cohorte demostraron una asociación entre el uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la recaptura de serotonina y mayor prevalencia de hemorragia gastrointestinal. En dos estudios, el uso concomitante de un AINE, inhibidor de la COX-2 o aspirina potenció el riesgo de hemorragia [consulte 10. Interacciones medicamentosas]. A pesar de que estos estudios se centraron en la hemorragia gastrointestinal superior, no se puede descartar la hemorragia en otros sitios.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con una historia de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que es posible que se agrave su condición.

Debido a que las úlceras y hemorragia serias del tracto GI pueden ocurrir sin síntomas de advertencia, los médicos deberían monitorear signos o síntomas de una hemorragia gastrointestinal. En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs se deberá

realizar periódicamente una biometría hemática y una química sanguínea para valorar su estado.
La respuesta sintomática a la terapia con Movelis® no excluye la presencia de un tumor gástrico.

Hemorragia activa:

Cuando una hemorragia activa y clínicamente significativa desde cualquier fuente ocurre en pacientes que reciben Movelis®, debe suspenderse el tratamiento. Los pacientes con valores iniciales de hemoglobina de 10 g o menos, y en quienes se debe administrar una terapia a largo plazo deberán determinar sus valores de hemoglobina periódicamente.

Lesión renal:

La administración prolongada de AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, ha producido necrosis papilar renal y otra lesión renal. La toxicidad renal también se observó en pacientes en los que las prostaglandinas renales desempeñan un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandina y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal que puede desencadenar descompensación renal. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y las personas de edad avanzada. Si se desarrollan signos clínicos (por ejemplo, azoemia, hipertensión y/o proteinuria) y síntomas consistente con la enfermedad renal, Movelis® deberá suspenderse. La descontinuación de la terapia con AINEs es generalmente seguida por la recuperación al estado previo al tratamiento.

Convulsiones:
Los efectos adversos del sistema nervioso central (SNC) incluyendo convulsiones, delirio y coma se reportaron con famotidina en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 mL/min) y severa (depuración de creatinina <10 mL/min) y la dosis del componente famotidina en Movelis® es fija. Por lo tanto, Movelis® no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min.

Anafilaxia:

La anafilaxia puede ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Movelis® no deberá administrarse a pacientes con triada de la aspirina o Triada de Samter. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos

nasales, o quienes exhiben broncoespamo potencialmente fatal severo después de tomar aspirina u otros AINEs [consulte 6. Contraindicaciones y 7. Precauciones Generales]. Debe buscarse ayuda de emergencia en los casos en los que ocurre la anafilaxia, la cual puede tener un desenlace fatal.

Reacciones cutáneas:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de la tabletas de MOVELIS®, pueden causar reacciones cutáneas adversas serias tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) que pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden presentarse sin advertencia. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas serias y el uso del medicamento deberá descontinuarse con la primera aparición de erupción cutánea u otra señal de hipersensibilidad.

Embarazo:

Comenzando las 30 semanas de gestación, las mujeres embarazadas deben evitar Duexis ya que este puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Lesión hepática:

La elevación de los límites de una o varias pruebas hepáticas pueden ocurrir en hasta 15% de los pacientes tomando AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer inalteradas o ser transitorias con la continuación de la terapia. Las elevaciones notorias de la alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de lo normal) se reportaron en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos con AINEs. Además, en raras ocasiones se reportaron casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlaces fatales.
Un paciente con síntomas y/o signos indicando una disfunción hepática, o con valores anormales de la pruebas hepáticas, deberá ser evaluado por la evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras recibe tratamiento con Movelis®. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), Movelis® debe ser descontinuado.

Anemia:
La anemia se observa en ocasiones en pacientes que reciben AINEs, incluyendo ibuprofeno que es un componente de Movelis® tabletas. Esto puede deberse a la retención de fluidos, pérdida de sangre gastrointestinal oculta o visible, o un efecto

sobre la eritropoyesis que se describe de forma incompleta. Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Movelis®, deben revisar sus niveles de hemoglobina o hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia.

Inhibición de la agregación de plaquetas:

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y han demostrado prolongar el tiempo de hemorragia en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto en la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de menor duración y reversible. Los pacientes recibiendo Movelis® que pueden verse afectados por alteraciones en la función plaquetaria, los que tienen problemas de coagulación o pacientes recibiendo anticoagulantes, deberían ser monitoreados estrechamente.

Asma preexistente:

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se asoció con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Debido a que en estos pacientes se ha reportado reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre aspirina y AINEs, Movelis® no debería administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debería utilizarse con cuidado en pacientes con asma preexistente.
Uso concomitante de AINEs
Movelis® contiene ibuprofeno como uno de sus ingredientes activos. No debería utilizarse con otros productos que contienen ibuprofeno.
El uso concomitante de los AINEs, incluyendo la aspirina, con Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Meningitis aséptica:
La meningitis aséptica con fiebre y coma se observó en raras ocasiones en pacientes tomando ibuprofeno, que es un componente de Movelis®. A pesar de que es más probable de que pueda ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades relacionadas del tejido conectivo, se reportó en pacientes que no tienen ninguna enfermedad crónica subyacente. Si los signos o síntomas de la meningitis se desarrollan en un paciente tomando Movelis®, debe considerarse una posible relación con ibuprofeno.

Tratamiento con corticosteroides:
No se puede esperar que Movelis® sea un sustituto de corticosteroides o que trate la insuficiencia de corticosteroides. La descontinuación abrupta de corticosteroides puede conducir a una agravación de la enfermedad. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberían disminuir las dosis gradualmente cuando se haya tomado una decisión para descontinuar los corticosteroides y el paciente debería

ser observado estrechamente por cualquier evidencia de efectos adversos, incluyendo la insuficiencia adrenal y la agravación de los síntomas de artritis.

Enmascaramiento de inflamación y fiebre:
La actividad farmacológica de Movelis® en la reducción de la fiebre y la inflamación puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos en la detección de complicaciones de presuntas condiciones dolorosas no infecciosasy no inflamatorias.

Trastornos visuales:
Se reportaron visión borrosa y/o disminuida, escotomas y/o cambios en el color de la visión. Si un paciente desarrolla dichos trastornos al recibir Movelis®, se deberá descontinuar el medicamento y el paciente debe ir a una revisión oftalmológica la cual debe incluir las pruebas de campo de visión central y color de visión.

Uso en poblaciones específicas:

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

Uso geriátrico:
Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.
La famotidina es conocida por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con una función renal deteriorada. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal [consulte 7. Precauciones Generales].
Al igual que con todos los AINEs, debe tenerse cuidado al tratar las personas de edad avanzada (65 años de edad o mayores). La experiencia indica que los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles a ciertos efectos adversos de los AINEs. Los pacientes de edad avanzada o debilitados parecen tolerar la hemorragia o ulceración péptica menos cuando ocurren estos eventos. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se encuentran en la población geriátrica [consulte 7. Precauciones Generales].
Ibuprofeno es conocido por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal. Los pacientes geriátricos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una forma de toxicidad renal

desencadenada por la formación reducida de la prostaglandina durante la administración de AINEs.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria.

No hay impacto conocido de ibuprofeno o famotidina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Se reportó somnolencia en un 0,4% de la Población en seguimiento para Seguridad (6 de 1533 sujetos en estudio clínico), ocurriendo en una incidencia de 4% en ambos grupos de tratamiento. De estos seis casos, tres se consideraron leves, dos moderado y uno severo de dos (de cuatro en total) casos en el grupo Movelis® se consideraron relacionados con el tratamiento.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo:
A partir de las 30 semanas de gestación, Movelis® no debe administrarse a mujeres embarazadas debido a que puede ocurrir el cierre prematuro del conducto arterioso en el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el ibuprofeno se excreta en la leche materna. La famotidina sí se excreta en la leche materna.
La famotidina se secreta a la leche materna de ratas lactantes. La depresión transitoria del crecimiento se observó en ratas jóvenes amamantadas de madres tratadas con dosis materna tóxica de al menos 300 veces la dosis humana habitual de famotidina. La famotidina es detectable en la leche humana. Debido al potencial para reacciones adversas serias en niños lactantes de madres bajo tratamiento con Movelis®, debe tomarse una decisión acerca de descontinuar la lactancia o descontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Reacciones adversas:

La seguridad de Movelis® fue evaluada en 1022 pacientes en estudios clínicos controlados, incluyendo 508 pacientes tratados por al menos 6 meses y 107 pacientes

tratados por aproximadamente 1 año. Los pacientes tratados con Movelis® tenían entre 39 y 80 años (edad mediana 55 años), con 67% mujeres, 79% de raza caucásica, 18% de raza afroamericana y 3% de otras razas. Dos estudios clínicos aleatorizados con control activo se realizaron para reducir el riesgo de desarrollo de úlceras gastrointestinales superiores relacionadas con ibuprofeno en pacientes que requirieron el uso de ibuprofeno, los cuales incluyeron 1022 pacientes tomando Movelis® y 511 pacientes tomando ibuprofeno solo. Aproximadamente 15% de los pacientes estaban tomando aspirina dosis bajas. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria, a una relación de 2:1, al tratamiento ya sea con Movelis® o ibuprofeno de 800 mg tres ves al día durante 24 semanas consecutivas.

Se observaron tres casos serios de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Movelis® en los dos estudios clínicos controlados. Los tres pacientes se recuperaron a los niveles basales después de la descontinuación de Movelis®. Además se observaron aumentos de la creatinina sérica en ambos grupos de tratamiento en los dos estudios clínicos. Muchos de estos pacientes estaban tomando de forma concomitante diuréticos y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o bloqueadores de receptores de la angiotensina. Hubo pacientes con un nivel de creatinina sérica basal normal quienes desarrollaron valores anormales en los estudios controlados según se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Gráfico de evolución de creatinina sérica, normal** a anormal*** en estudios controlados

		Estudio 301		Estudio 303	
Basal	Post-Basal*	MOVELIS N=414 % (n)	Ibuprofeno N=207 % (n)	MOVELIS® N=598 % (n)	Ibuprofeno N-296 % (n)
Normal**	Anormal***	4%(17)	2%(4)	2%(15)	4%(12)

* En cualquier punto después del nivel basal
** El rango normal de creatinina sérica es 0.5 — 1.4 mg/dL ó 44-124 micromol/L
*** Creatinina sérica >1.4 mg/dL

Reacciones adversas más comúnmente reportadas:

Las reacciones adversas más comunes (>2%), de datos combinados de los dos estudios controlados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas en estudios controlados

	MOVELIS+ N=1022	Ibuprofeno++ N=511
	%	%
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	6	5
Dispepsia	5	8

Diarrea	5	4
Estreñimiento	4	4
Dolor abdominal superior	3	3
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2	3
Vómito	2	2
Malestar estomacal	2	2
Dolor abdominal	2	2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Edema periférico	2	2
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	4	4
Nasofaringitis	2	3
Sinusitis	2	3
Bronquitis	2	1
Infección del tracto urinario	2	2
Influenza	2	2
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	1	2
Dolor de espalda	2	1
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	3	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	2	2
Dolor faringolaríngeo	2	1
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3	2

+Movelis® tabletas (ibuprofeno y famotidina) de 800 mg/26.6 mg administradas por la vía oral tres veces al día.
++Ibuprofeno de 800 mg administrado por la vía oral tres veces al día.
En estudios controlados clínicos, la tasa de descontinuación debido a eventos adversos para pacientes recibiendo Movelis® e ibuprofeno sólo, eran similares. Las reacciones adversas más comunes que conducen a la descontinuación de la terapia con Movelis® fueron náusea (0.9%) y dolor abdominal superior (0.9%).
No hubo diferencias en los tipos de reacciones adversas relacionadas observadas durante el tratamiento de mantenimiento hasta 12 meses en comparación con el tratamiento a corto plazo.

Interacciones:

La administración concomitante de ibuprofeno (800 mg) y famotidina (40 mg) aumentó la $C_{máx}$ de ibuprofeno en 15.6% pero no afectó su AUC , y aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de famotidina en 16% y 22% respectivamente.
Estudios con famotidina en el hombre, en modelos animales y en vitro no demostraron ninguna interferencia significativa con la disposición de compuestos metabolizados por enzimas microsomales hepáticas, por ejemplo, el sistema del citocromo P450. Los compuestos analizados en el hombre incluyen la warfarina, teofilina, fenitoína, diazepam, aminopirina y antipirina. Se analizó el verde de indocianina es un índice de la extracción de medicamentos hepáticos y no se encontraron efectos significativos.

Anticoagulantes de tipo warfarina:

Varios estudios controlados a corto plazo no lograron demostrar que ibuprofeno afectó de forma significativa los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación cuando se administra a personas tomando anticoagulantes de tipo cumarina. Sin embargo, debido a que se reportó hemorragia cuando se administraron ibuprofeno y otros AINEs a pacientes tomando anticoagulantes de tipo cumarina, se debe tener cuidado al administrar ibuprofeno a pacientes tomando anticoagulantes. Los efectos de warfarina y AINEs en la hemorragia gastrointestinal hacen sinergia, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto están en riesgo de una hemorragia gastrointestinal seria, más que los usuarios de cualquiera de los medicamentos solo.

Aspirina:
Cuando ibuprofeno, que es un componente de la tabletas Movelis®, se administra con la aspirina, se reduce su unión a proteínas aunque no se altera la depuración del ibuprofeno libre. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Al igual que con otros AINEs, el uso concomitante de aspirina y Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Inhibidores de la ECA:
Reportes indican que ibuprofeno, un componente de Movelis®, puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción debe tomarse en consideración en pacientes que toman Movelis® concomitantemente con inhibidores de la ECA. Durante la terapia concomitante con Movelis®, el paciente debe observarse estrechamente en busca de signos de insuficiencia renal

Diuréticos:
Estudios clínicos, así como observaciones post-comercialización, demostraron que ibuprofeno, que es un componente de Movelis®, puede reducir el efecto natriurético de furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal. Durante la terapia concomitante con Movelis®, el

paciente debe ser observado estrechamente por signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio:
El ibuprofeno, que es un componente de las tabletas Movelis®, produjo una elevación de los niveles de litio plasmático y una reducción de la depuración de litio renal en un estudio de 11 sujetos normales. Esta concentración mínima media de litio aumentó 15% y la depuración renal de litio disminuyó en 20% durante este periodo de administración concomitante de ibuprofeno. Este efecto se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal por ibuprofeno. Por lo tanto, cuando ibuprofeno y litio se administran de forma concurrente, los sujetos deben ser observados cuidadosamente por signos de toxicidad de litio.

Metotrexato:
Se reportó que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en muestras de riñón de conejo. Se reportó que los AINEs reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal. Esto puede indicar que podrían intensificar la toxicidad de metotrexato. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con metotrexato.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Existe un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con los ISRS.

Colestiramina:
Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retardar la absorción de ibuprofeno, un componente de Movelis®.

Dosificación y Grupo Etario:

Mayores de 18 años de edad:

Una tableta de Movelis® administrada vía oral tres veces al día. Movelis® tabletas deberían ingerirse completas y no debe ser dividida para administrar una dosis más baja. No mastique, divida o triture las tabletas.
Se les debe indicar a los pacientes que si pierden una dosis, deben tomarla lo más pronto posible. Sin embargo, si la siguiente dosis ya debe tomarse, el paciente no debe tomar la dosis perdida y se le debe instruir para que tome la siguiente a tiempo. Los pacientes deben ser instruidos para que no tomen 2 dosis a la vez para compensar la dosis olvidada.

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

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes de menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes.

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

-Evaluación farmacológica de la nueva asociación
-Inserto versión 1.0 de 30/03/2016
-Información para prescribir versión 1.0 de 30/03/2016

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 comprimido recubierto contiene ibuprofeno 800 mg + famotidina 26.6 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Movelis® está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para disminuir el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales superiores en pacientes que están tomando Ibuprofeno para éstas indicaciones. Movelis® se estudió principalmente en personas

menores de 65 años de edad y quienes no tenían una historia previa de úlceras del estómago y el intestino superior.

Contraindicaciones:

Movelis® está contraindicado en:
-Hipersensibilidad conocida a famotidina u otros antagonistas de los receptores H2
-Asma preexistente, urticaria o reacciones alérgicas después de tomar aspirina u otros AINEs
-En El tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC)
-En pacientes en las últimas etapas de embarazo

Precauciones y advertencias:

Eventos trombóticos cardiovasculares:

Estudios clínicos de diferentes AINEs selectivos y no selectivos de la COX-2, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, con una duración de hasta 3 años mostraron un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) serios, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular los cuales pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden implicar un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV pueden presentar un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, la dosis eficaz más baja debe utilizarse por el periodo más breve posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas al desarrollo de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas CV anteriores. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV serios y las medidas a tomar en caso de que ocurran.
No hay evidencia consistente de que el uso concomitante con aspirina disminuya el riesgo de eventos trombóticos CV serios asociado con el uso de AINEs. El uso concomitante de la aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos GI serios.
Dos estudios clínicos controlados a gran escala de AINEs selectivos de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de IDAC (injerto de derivación de la arteria coronaria) encontró una mayor incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular [consulte 6. Contraindicaciones].
Hipertensión
Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, puede desencadenar hipertensión de nuevo inicio o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, de los cuales ambos pueden contribuir a una

mayor incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta disminuida a estas terapias cuando están tomando AINEs. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben utilizarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe monitorearse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINEs y durante todo el curso de la terapia [consulte 10. Interacciones medicamentosas].
Insuficiencia cardiaca congestiva y edema:

La retención de líquidos y edema se observaron en algunos pacientes tomando AINEs. Movelis® debe utilizarse con cuidado en pacientes con retención de líquidos o insuficienciacardíaca.

Riesgo de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinal:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las Movelis®, pueden causar serias reacciones adversas gastrointestinales (GI) incluyendo inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o grueso, lo cual puede ser fatal. Estas reacciones adversas serias pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Solamente 1 de cada 5 pacientes bajo un tratamiento con AINEs que desarrollan un efecto adverso serio del tracto gastrointestinal superior, es sintomático. Las úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia, o perforación causada por AINEs ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados por 3-6 meses y en alrededor de 2-4% de los pacientes tratados por 1 año. Estas tendencias continúan con el uso prolongado, incrementando la probabilidad de desarrollar un evento GI serio en algún momento durante el curso de la terapia. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está enteramente libre de riesgo. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben prescribirse con suma precaución en personas con una historia previa de enfermedad ulcerosa o hemorragia GI. Los pacientes con una historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan AINEs tienen un riesgo aumentado más de 10 veces de desarrollar sangrado gastrointestinal en comparación con pacientes que no presentan ninguno de dichos factores de riesgo.. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINEs, incluyendo Movelis®, comprenden el uso concomitante de corticosteroides orales, anticoagulantes, medicamentos antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina a dosis bajas), duración prolongada de terapia con AINEs, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada y estado de salud general deficiente. La mayoría de los reportes espontáneos de reacciones gastrointestinales fatales provienen de pacientes ancianos o debilitados y, por consiguiente, se requiere especial cuidado cuando esta población se está tratando con Movelis®.

Para minimizar el riesgo potencial de una reacción adversa gastrointestinal en pacientes tratados con un AINE, debe emplearse la duración más corta posible. Los pacientes y médicos deben permanecer atentos a signos y síntomas de úlceras y hemorragias gastrointestinales durante la terapia con AINEs e iniciar rápidamente una evaluación adicional y el tratamiento en caso de que se sospeche una seria reacción adversa gastrointestinal. Esto debería incluir la descontinuación del AINE hasta que se pueda descartar una reacción adversa gastrointestinal seria. Para los pacientes de alto riesgo deben considerarse terapias alternativas que no implican los AINEs.
Estudios epidemiológicos de casos y controles y diseños de cohorte demostraron una asociación entre el uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la recaptura de serotonina y mayor prevalencia de hemorragia gastrointestinal. En dos estudios, el uso concomitante de un AINE, inhibidor de la COX-2 o aspirina potenció el riesgo de hemorragia [consulte 10. Interacciones medicamentosas]. A pesar de que estos estudios se centraron en la hemorragia gastrointestinal superior, no se puede descartar la hemorragia en otros sitios.
Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con una historia de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que es posible que se agrave su condición.
Debido a que las úlceras y hemorragia serias del tracto GI pueden ocurrir sin síntomas de advertencia, los médicos deberían monitorear signos o síntomas de una hemorragia gastrointestinal. En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs se deberá realizar periódicamente una biometría hemática y una química sanguínea para valorar su estado.
La respuesta sintomática a la terapia con Movelis® no excluye la presencia de un tumor gástrico.

Hemorragia activa:

Cuando una hemorragia activa y clínicamente significativa desde cualquier fuente ocurre en pacientes que reciben Movelis®, debe suspenderse el tratamiento. Los pacientes con valores iniciales de hemoglobina de 10 g o menos, y en quienes se debe administrar una terapia a largo plazo deberán determinar sus valores de hemoglobina periódicamente.

Lesión renal:

La administración prolongada de AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, ha producido necrosis papilar renal y otra lesión renal. La toxicidad renal también se observó en pacientes en los que las prostaglandinas renales desempeñan un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de

prostaglandina y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal que puede desencadenar descompensación renal. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y las personas de edad avanzada. Si se desarrollan signos clínicos (por ejemplo, azoemia, hipertensión y/o proteinuria) y síntomas consistente con la enfermedad renal, Movelis® deberá suspenderse. La descontinuación de la terapia con AINEs es generalmente seguida por la recuperación al estado previo al tratamiento.

Convulsiones:
Los efectos adversos del sistema nervioso central (SNC) incluyendo convulsiones, delirio y coma se reportaron con famotidina en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 mL/min) y severa (depuración de creatinina <10 mL/min) y la dosis del componente famotidina en Movelis® es fija. Por lo tanto, Movelis® no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min.

Anafilaxia:

La anafilaxia puede ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Movelis® no deberá administrarse a pacientes con triada de la aspirina o Triada de Samter. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespamo potencialmente fatal severo después de tomar aspirina u otros AINEs [consulte 6. Contraindicaciones y 7. Precauciones Generales]. Debe buscarse ayuda de emergencia en los casos en los que ocurre la anafilaxia, la cual puede tener un desenlace fatal.

Reacciones cutáneas:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de la tabletas de MOVELIS®, pueden causar reacciones cutáneas adversas serias tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) que pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden presentarse sin advertencia. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas serias y el uso del medicamento deberá descontinuarse con la primera aparición de erupción cutánea u otra señal de hipersensibilidad.

Embarazo:

Comenzando las 30 semanas de gestación, las mujeres embarazadas deben evitar Duexis ya que este puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Lesión hepática:

La elevación de los límites de una o varias pruebas hepáticas pueden ocurrir en hasta 15% de los pacientes tomando AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer inalteradas o ser transitorias con la continuación de la terapia. Las elevaciones notorias de la alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de lo normal) se reportaron en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos con AINEs. Además, en raras ocasiones se reportaron casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlaces fatales.
Un paciente con síntomas y/o signos indicando una disfunción hepática, o con valores anormales de la pruebas hepáticas, deberá ser evaluado por la evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras recibe tratamiento con Movelis®. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), Movelis® debe ser descontinuado.

Anemia:
La anemia se observa en ocasiones en pacientes que reciben AINEs, incluyendo ibuprofeno que es un componente de Movelis® tabletas. Esto puede deberse a la retención de fluidos, pérdida de sangre gastrointestinal oculta o visible, o un efecto sobre la eritropoyesis que se describe de forma incompleta. Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Movelis®, deben revisar sus niveles de hemoglobina o hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia.

Inhibición de la agregación de plaquetas:

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y han demostrado prolongar el tiempo de hemorragia en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto en la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de menor duración y reversible. Los pacientes recibiendo Movelis® que pueden verse afectados por alteraciones en la función plaquetaria, los que tienen problemas de coagulación o pacientes recibiendo anticoagulantes, deberían ser monitoreados estrechamente.

Asma preexistente:

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se asoció con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Debido a que en estos pacientes se ha reportado reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre aspirina y AINEs, Movelis® no debería administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debería utilizarse con cuidado en pacientes con asma preexistente.

Uso concomitante de AINEs

Movelis® contiene ibuprofeno como uno de sus ingredientes activos. No debería utilizarse con otros productos que contienen ibuprofeno.

El uso concomitante de los AINEs, incluyendo la aspirina, con Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Meningitis aséptica:

La meningitis aséptica con fiebre y coma se observó en raras ocasiones en pacientes tomando ibuprofeno, que es un componente de Movelis®. A pesar de que es más probable de que pueda ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades relacionadas del tejido conectivo, se reportó en pacientes que no tienen ninguna enfermedad crónica subyacente. Si los signos o síntomas de la meningitis se desarrollan en un paciente tomando Movelis®, debe considerarse una posible relación con ibuprofeno.

Tratamiento con corticosteroides:

No se puede esperar que Movelis® sea un sustituto de corticosteroides o que trate la insuficiencia de corticosteroides. La descontinuación abrupta de corticosteroides puede conducir a una agravación de la enfermedad. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberían disminuir las dosis gradualmente cuando se haya tomado una decisión para descontinuar los corticosteroides y el paciente debería ser observado estrechamente por cualquier evidencia de efectos adversos, incluyendo la insuficiencia adrenal y la agravación de los síntomas de artritis.

Enmascaramiento de inflamación y fiebre:

La actividad farmacológica de Movelis® en la reducción de la fiebre y la inflamación puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos en la detección de complicaciones de presuntas condiciones dolorosas no infecciosasy no inflamatorias.

Trastornos visuales:

Se reportaron visión borrosa y/o disminuida, escotomas y/o cambios en el color de la visión. Si un paciente desarrolla dichos trastornos al recibir Movelis®, se deberá descontinuar el medicamento y el paciente debe ir a una revisión

oftalmológica la cual debe incluir las pruebas de campo de visión central y color de visión.

Uso en poblaciones específicas:

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

Uso geriátrico:
Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.
La famotidina es conocida por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con una función renal deteriorada. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal [consulte 7. Precauciones Generales].
Al igual que con todos los AINEs, debe tenerse cuidado al tratar las personas de edad avanzada (65 años de edad o mayores). La experiencia indica que los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles a ciertos efectos adversos de los AINEs. Los pacientes de edad avanzada o debilitados parecen tolerar la hemorragia o ulceración péptica menos cuando ocurren estos eventos. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se encuentran en la población geriátrica [consulte 7. Precauciones Generales].
Ibuprofeno es conocido por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal. Los pacientes geriátricos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una forma de toxicidad renal desencadenada por la formación reducida de la prostaglandina durante la administración de AINEs.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria.

No hay impacto conocido de ibuprofeno o famotidina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Se reportó somnolencia en un 0,4% de la Población en seguimiento para Seguridad (6 de 1533 sujetos en estudio clínico), ocurriendo en una incidencia de 4% en ambos grupos de tratamiento. De estos seis casos, tres se consideraron leves, dos moderado y uno severo de dos (de cuatro en total) casos en el grupo Movelis® se consideraron relacionados con el tratamiento.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo:
A partir de las 30 semanas de gestación, Movelis® no debe administrarse a mujeres embarazadas debido a que puede ocurrir el cierre prematuro del conducto arterioso en el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el ibuprofeno se excreta en la leche materna. La famotidina sí se excreta en la leche materna.
La famotidina se secreta a la leche materna de ratas lactantes. La depresión transitoria del crecimiento se observó en ratas jóvenes amamantadas de madres tratadas con dosis materna tóxica de al menos 300 veces la dosis humana habitual de famotidina. La famotidina es detectable en la leche humana. Debido al potencial para reacciones adversas serias en niños lactantes de madres bajo tratamiento con Movelis®, debe tomarse una decisión acerca de descontinuar la lactancia o descontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Reacciones adversas:

La seguridad de Movelis® fue evaluada en 1022 pacientes en estudios clínicos controlados, incluyendo 508 pacientes tratados por al menos 6 meses y 107 pacientes tratados por aproximadamente 1 año. Los pacientes tratados con Movelis® tenían entre 39 y 80 años (edad mediana 55 años), con 67% mujeres, 79% de raza caucásica, 18% de raza afroamericana y 3% de otras razas. Dos estudios clínicos aleatorizados con control activo se realizaron para reducir el riesgo de desarrollo de úlceras gastrointestinales superiores relacionadas con ibuprofeno en pacientes que requirieron el uso de ibuprofeno, los cuales incluyeron 1022 pacientes tomando Movelis® y 511 pacientes tomando ibuprofeno solo. Aproximadamente 15% de los pacientes estaban tomando aspirina dosis bajas. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria, a una relación de 2:1,

al tratamiento ya sea con Movelis® o ibuprofeno de 800 mg tres ves al día durante 24 semanas consecutivas.

Se observaron tres casos serios de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Movelis® en los dos estudios clínicos controlados. Los tres pacientes se recuperaron a los niveles basales después de la descontinuación de Movelis®. Además se observaron aumentos de la creatinina sérica en ambos grupos de tratamiento en los dos estudios clínicos. Muchos de estos pacientes estaban tomando de forma concomitante diuréticos y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o bloqueadores de receptores de la angiotensina. Hubo pacientes con un nivel de creatinina sérica basal normal quienes desarrollaron valores anormales en los estudios controlados según se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Gráfico de evolución de creatinina sérica, normal a anormal*** en estudios controlados**

		Estudio 301		Estudio 303	
Basal	Post-Basal*	MOVELIS N=414 % (n)	Ibuprofeno N=207 % (n)	MOVELIS® N=598 % (n)	Ibuprofeno N-296 % (n)
Normal**	Anormal***	4%(17)	2%(4)	2%(15)	4%(12)

* En cualquier punto después del nivel basal

** El rango normal de creatinina sérica es 0.5 — 1.4 mg/dL ó 44-124 micromol/L

*** Creatinina sérica >1.4 mg/dL

Reacciones adversas más comúnmente reportadas:

Las reacciones adversas más comunes (>2%), de datos combinados de los dos estudios controlados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas en estudios controlados		
	MOVELIS+ N=1022	Ibuprofeno++ N=511
	%	%
Trastornos de la sangre y el sistema		
Anemia	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	6	5
Dispepsia	5	8
Diarrea	5	4
Estreñimiento	4	4
Dolor abdominal superior	3	3

Enfermedad por reflujo	2	3
Vómito	2	2
Malestar estomacal	2	2
Dolor abdominal	2	2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Edema periférico	2	2
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio	4	4
Nasofaringitis	2	3
Sinusitis	2	3
Bronquitis	2	1
Infección del tracto urinario	2	2
Influenza	2	2
Trastornos músculo-esqueléticos y del		
Artralgia	1	2
Dolor de espalda	2	1
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	3	3
Trastornos respiratorios, torácicos y		
Tos	2	2
Dolor faringolaríngeo	2	1
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3	2

+Movelis® tabletas (ibuprofeno y famotidina) de 800 mg/26.6 mg administradas por la vía oral tres veces al día.
++Ibuprofeno de 800 mg administrado por la vía oral tres veces al día.
En estudios controlados clínicos, la tasa de descontinuación debido a eventos adversos para pacientes recibiendo Movelis® e ibuprofeno sólo, eran similares. Las reacciones adversas más comunes que conducen a la descontinuación de la terapia con Movelis® fueron náusea (0.9%) y dolor abdominal superior (0.9%).
No hubo diferencias en los tipos de reacciones adversas relacionadas observadas durante el tratamiento de mantenimiento hasta 12 meses en comparación con el tratamiento a corto plazo.

Interacciones:

La administración concomitante de ibuprofeno (800 mg) y famotidina (40 mg) aumentó la $C_{máx}$ de ibuprofeno en 15.6% pero no afectó su AUC , y aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de famotidina en 16% y 22% respectivamente.

Estudios con famotidina en el hombre, en modelos animales y en vitro no demostraron ninguna interferencia significativa con la disposición de compuestos metabolizados por enzimas microsomales hepáticas, por ejemplo, el sistema del citocromo P450. Los compuestos analizados en el hombre incluyen la warfarina, teofilina, fenitoína, diazepam, aminopirina y antipirina. Se analizó el verde de indocianina es un índice de la extracción de medicamentos hepáticos y no se encontraron efectos significativos.

Anticoagulantes de tipo warfarina:

Varios estudios controlados a corto plazo no lograron demostrar que ibuprofeno afectó de forma significativa los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación cuando se administra a personas tomando anticoagulantes de tipo cumarina. Sin embargo, debido a que se reportó hemorragia cuando se administraron ibuprofeno y otros AINEs a pacientes tomando anticoagulantes de tipo cumarina, se debe tener cuidado al administrar ibuprofeno a pacientes tomando anticoagulantes. Los efectos de warfarina y AINEs en la hemorragia gastrointestinal hacen sinergia, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto están en riesgo de una hemorragia gastrointestinal seria, más que los usuarios de cualquiera de los medicamentos solo.

Aspirina:
Cuando ibuprofeno, que es un componente de la tabletas Movelis®, se administra con la aspirina, se reduce su unión a proteínas aunque no se altera la depuración del ibuprofeno libre. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Al igual que con otros AINEs, el uso concomitante de aspirina y Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Inhibidores de la ECA:
Reportes indican que ibuprofeno, un componente de Movelis®, puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción debe tomarse en consideración en pacientes que toman Movelis® concomitantemente con inhibidores de la ECA. Durante la terapia concomitante con Movelis®, el paciente debe observarse estrechamente en busca de signos de insuficiencia renal

Diuréticos:
Estudios clínicos, así como observaciones post-comercialización, demostraron que ibuprofeno, que es un componente de Movelis®, puede reducir el efecto natriurético de furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal. Durante la terapia

concomitante con Movelis®, el paciente debe ser observado estrechamente por signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio:
El ibuprofeno, que es un componente de las tabletas Movelis®, produjo una elevación de los niveles de litio plasmático y una reducción de la depuración de litio renal en un estudio de 11 sujetos normales. Esta concentración mínima media de litio aumentó 15% y la depuración renal de litio disminuyó en 20% durante este periodo de administración concomitante de ibuprofeno. Este efecto se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal por ibuprofeno. Por lo tanto, cuando ibuprofeno y litio se administran de forma concurrente, los sujetos deben ser observados cuidadosamente por signos de toxicidad de litio.

Metotrexato:
Se reportó que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en muestras de riñón de conejo. Se reportó que los AINEs reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal. Esto puede indicar que podrían intensificar la toxicidad de metotrexato. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con metotrexato.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Existe un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con los ISRS.

Colestiramina:
Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retardar la absorción de ibuprofeno, un componente de Movelis®.

Dosificación y Grupo Etario:

Mayores de 18 años de edad:

Una tableta de Movelis® administrada vía oral tres veces al día. Movelis® tabletas deberían ingerirse completas y no debe ser dividida para administrar una dosis más baja. No mastique, divida o triture las tabletas.
Se les debe indicar a los pacientes que si pierden una dosis, deben tomarla lo más pronto posible. Sin embargo, si la siguiente dosis ya debe tomarse, el paciente no debe tomar la dosis perdida y se le debe instruir para que tome la siguiente a tiempo. Los pacientes deben ser instruidos para que no tomen 2 dosis a la vez para compensar la dosis olvidada.

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

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes de menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N50

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1.0 de 30/03/2016 y la información para prescribir versión 1.0 de 30/03/2016 para el producto de la referencia.

3.1.4.4. AMOXICLIN RESPIRATORIO DUO

Expediente : 20109626
Radicado : 2016066014
Fecha : 18/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición:

Cada dosis para preparar 5 mL de suspensión contiene:

Amoxicilina 400,00 mg (Como Amoxicilina trihidrato), Ácido Clavulánico57,00 mg (Como Clavulanato de potasio), Ambroxol Clorhidrato15,00 mg

Forma farmacéutica:Suspensión

Indicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones respiratorias bacterianas causadas por microorganismos productores de β-lactamasas resistentes a la Amoxicilina, que cursen con alteración de las secreciones de las vías respiratorias. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola. Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía.
Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismos productores de β-lactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina - Ácido Clavulánico pueden ser tratadas con Amoxiclin Respiratorio Dúo. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Contraindicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y al Ambroxol. Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas. Antecedentes de ictericia / disfunción hepática asociadas a la penicilina o a la administración de Amoxicilina y Ácido clavulánico.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxiclin Respiratorio Dúo, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alergenos.
Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aun así Amoxiclin Respiratorio Dúo debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento.
En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.
El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no sensibles. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
Se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración del medicamento.

Embarazo: Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo en mujeres embarazadas, por tal motivo su uso no está recomendado en el embarazo.

Lactancia: No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo durante la lactancia, por tal motivo su uso no está recomendado.

Reacciones adversas:

Las experiencias adversas son infrecuentes y principalmente de naturaleza leve y pasajera.

Reacciones gastrointestinales: Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

Efectos genitourinarios: Prurito, irritación y flujo vaginal.
Efectos hepáticos: Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas. Las reacciones hepáticas, después de la administración de la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, se han observado más frecuentemente en pacientes varones y ancianos, particularmente en aquellos mayores a 65 años. El riesgo se incrementa con la duración del tratamiento por más de 14 días. Estas reacciones se han observado

muy excepcionalmente en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento, pero en algunos casos, pueden ocurrir hasta después de seis semanas de finalizado el mismo. Los efectos hepáticos son generalmente reversibles, pero pueden ser graves y, muy excepcionalmente, ocasionar la muerte.

Reacciones de hipersensibilidad: A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe descontinuarse si se produce alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

Efectos hematológicos: Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajeras. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Se han observado raramente. Estos incluyen convulsiones, cefalea, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

Misceláneas: Muy raramente se ha reportado, decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

Interacciones:

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxiclin Respiratorio Dúo puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico. Se ha observado prolongación del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Amoxiclin Respiratorio Dúo debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Al igual que otros antibióticos de amplio espectro Amoxiclin Respiratorio Dúo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes. El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis usual diaria recomendada de Amoxiclin Respiratorio Dúo expresada en Amoxicilina / Ácido clavulánico es:
− 25 / 3,6 mg / kg / día en infecciones leves a moderadas (infecciones del aparato respiratorio superior como tonsilitis recurrente y del aparato respiratorio inferior).
− 45 / 6,4 mg / kg / día para el tratamiento de infecciones más severas (infecciones del aparato respiratorio superior como otitis media y sinusitis, infecciones del aparato respiratorio inferior como bronconeumonía).
Los cuadros siguientes sirven de guía para la administración en niños. Niños mayores de 2 años:

Amoxicilina / Ác. Clavulánico	Edad (peso)	Dosificación
25 / 3,6 mg / kg / día	2-6 años (13-21 kg)	2,5 mL de Suspensión oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	5,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.
45 / 6,4 mg / kg / día	2-6 años (13-21 kg)	5,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	10,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.

En niños con función renal inmadura no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Insuficiencia renal: En niños con una tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/minuto no se requiere ajuste de la dosificación. En niños con TFG < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Para minimizar la potencial intolerancia gastrointestinal, administrar al inicio de una comida. La absorción de Amoxiclin Respiratorio Dúo se optimiza cuando se administra al inicio de una comida. El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin realizar un control.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con los productos por separado que demuestren las ventajas de la asociación, dado que lo presentado conrresponde a información de los principios activos por separado.

3.1.4.5. AMOXICLIN RESPIRATORIO DUO

Expediente : 20109634
Radicado : 2016066049
Fecha : 18/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene amoxicilina 875,00 mg (como amoxicilina trihidrato), ácido clavulánico 125,00 mg (como clavulanato de potasio), ambroxol clorhidrato 60,00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Amoxiclin Respiratorio Dúo está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones respiratorias bacterianas causadas por microorganismos productores de β-lactamasas resistentes a la Amoxicilina, que cursen con alteración de las secreciones de las vías respiratorias. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola. Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía.
Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismos productores de β-lactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina - Ácido Clavulánico pueden ser tratadas con Amoxiclin Respiratorio Dúo. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Contraindicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y al Ambroxol. Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas. Antecedentes de ictericia / disfunción hepática asociadas a la penicilina o a la administración de Amoxicilina y Ácido clavulánico.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxiclin Respiratorio Dúo, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alergenos.
Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aun así Amoxiclin Respiratorio Dúo debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento.
En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.
El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no sensibles. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
Se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración del medicamento.

Embarazo: Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo en mujeres embarazadas, por tal motivo su uso no está recomendado en el embarazo.

Lactancia: No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo durante la lactancia, por tal motivo su uso no está recomendado.

Reacciones adversas:

Las experiencias adversas son infrecuentes y principalmente de naturaleza leve y pasajera.

Reacciones gastrointestinales: Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

Efectos genitourinarios: Prurito, irritación y flujo vaginal.
Efectos hepáticos: Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas. Las reacciones hepáticas, después de la administración de la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, se han observado más frecuentemente en pacientes varones y ancianos, particularmente en aquellos mayores a 65 años. El riesgo se incrementa con la duración del tratamiento por más de 14 días. Estas reacciones se han observado muy excepcionalmente en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento, pero en algunos casos, pueden ocurrir hasta después de seis semanas de finalizado el mismo. Los efectos hepáticos son generalmente reversibles, pero pueden ser graves y, muy excepcionalmente, ocasionar la muerte.

Reacciones de hipersensibilidad: A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe descontinuarse si se produce alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

Efectos hematológicos: Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajeras. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Se han observado raramente. Estos incluyen convulsiones, cefalea, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

Misceláneas: Muy raramente se ha reportado, decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

Interacciones:

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxiclin Respiratorio Dúo puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico. Se ha observado prolongación del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Amoxiclin Respiratorio Dúo debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Al igual que otros antibióticos de amplio espectro Amoxiclin Respiratorio Dúo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes. El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis usual diaria recomendada de Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos Recubiertos es:
Adultos y niños mayores de 12 años: Un comprimido dos veces por día. No se recomienda administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos en niños menores de 12 años.

Dosificación en casos de insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/minuto) no se requiere ajuste de la dosificación. En pacientes con TFG < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos.

Insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Forma de administración: Los comprimidos deben ser ingeridos sin masticar.

Para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda su administración al inicio de las comidas. La absorción de Amoxiclin Respiratorio Dúo se optimiza cuando se toma al inicio de las comidas. El tratamiento no debe superar un período de 14 días sin realizar un control.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con los productos por separado que demuestren las ventajas de la asociación, dado que lo presentado conrresponde a información de los principios activos por separado.

3.1.4.6. CARDIK - IN®

Expediente : 20100603
Radicado : 2015138491
Fecha : 06/05/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida
Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 2.5 mg de indapamida
Cada tableta recubierta contiene 320 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Presentaciones:
Cardik – In® 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.
Cardik – In® 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.
Cardik – In® 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Indicaciones: Cardik – In® (Valsartán + Indapamida) se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos. La asociación a dosis fijas de Valsartán más Indapamida está indicada en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con monoterapia.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a la indapamida o a otras sulfamidas o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia renal grave
- Encefalopatía hepática o insuficiencia grave de la función hepática
- Hipopotasemia
- Embarazo y lactancia: Estudios experimentales realizados con indapamida en animales no han demostrado eventos adversos en el feto, aunque se debe tener presente que los estudios en animales no siempre predicen los efectos o lo que puede suceder en humanos. Debido a que no se dispone de estudios adecuados en humanos, no se recomienda la administración durante el embarazo y/o la lactancia.

Contraindicaciones relacionadas con Valsartán:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia hepática severa o cirrosis.
- Insuficiencia renal severa.
- Estenosis de la arteria renal.
- Obstrucción biliar.
- Embarazo y Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con Indapamida:

- Alteración de la función hepática: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. La hipovolemia inducida por diuréticos tipo tiazidas aumenta el riesgo de encefalopatía y puede precipitar un coma hepático.
- Alteración de la función renal: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal. Las tiazidas y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o mínimamente insuficiente. Se puede presentar hipovolemia secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, lo cual podría provocar una reducción de la filtración glomerular, lo que puede llevar a un aumento de la urea en sangre y de la creatinina en plasma y alteraciones del potasio sérico. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias para los pacientes con una función renal normal, pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.

- Alteración de electrolitos: Las alteraciones en los electrolitos deben ser corregidas antes de la administración de indapamida. En los pacientes que reciben indapamida se recomienda monitorización de los electrolitos (incluyendo signos clínicos) ya que puede producirse hiponatremia, hipomagnesemia, hipokalemia e hipocloremia.

- Sodio en plasma: Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves, por lo cual, se recomienda medir el sodio plasmático antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Una caída del sodio en plasma podría ser asintomática, por lo que un control regular es importante; se recomienda una monitorización más estrecha en los pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes con cirrosis.

- Potasio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden ocasionar hipopotasemia. Se recomienda realizar monitorización del potasio plasmático. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada, polimedicados, desnutrición, cirrosis y pacientes con arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. La hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos (digitálicos) y por consiguiente el riesgo de arritmias. Se puede producir prolongación del intervalo QT, así como la aparición de arritmias graves, especialmente taquicardias ventriculares potencialmente mortales. En caso de hipopotasemia se recomienda suspender el medicamento y tomar las medidas correctivas a que haya lugar.

- Calcio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden reducir la excreción de calcio urinario y causar aumento del calcio plasmático. Se debe tener precaución, especialmente en pacientes con factores predisponentes, por ejemplo aquellos con hiperparatiroidismo (incluyendo casos no detectados previamente) y riesgo de hipercalcemia asociada a algunos tipos de cáncer.

- Glucosa en sangre: Se recomienda realizar control de la glicemia, especialmente en pacientes con factores de riesgo (diabéticos, síndrome metabólico), máxime cuando se sospeche o exista hipopotasemia. Se puede provocar hiperglucemia y aumentar las necesidades de insulina o antidiabéticos orales, e incluso manifestar una diabetes latente.

- Ácido úrico: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden incrementar el ácido úrico, por lo cual podrían incrementarse los episodios de gota en los pacientes hiperuricémicos.

- Enfermedad tiroidea: La indapamida debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea ya que se puede alterar (reducir) la unión del yodo a las proteínas plasmáticas.
- Hipotensión (Síncope): La administración concomitante de alcohol, narcóticos, fármacos opioides, otros antihipertensivos o en general fármacos con acción hipotensora puede incrementar el riesgo de hipotensión ortostática, incluyendo síncope.

- Precauciones relacionadas con Valsartán:
  - Conductores de vehículos u operadores de maquinaria.
  - Pacientes con estenosis de arteria renal.
  - Debe tenerse precaución al empezar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca o en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

- Advertencias relacionadas con Indapamida:
  - Encefalopatía Hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, los diuréticos tipo tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en el caso de desequilibrio electrolítico. Se debe tener precaución y si esto ocurre, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

  - Fotosensibilidad: Se han reportado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. En caso de sospecha u ocurrencia, se recomienda interrumpir el tratamiento. En caso que se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda precaución, supervisión estrecha y proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

  - Lupus eritematoso: Las tiazidas y los diuréticos tipo tiazídicos pueden exacerbar la enfermedad.

- Advertencias relacionadas con Valsartán:
  - Pacientes con hiponatremia o hipovolemia pueden presentar hipotensión.
  - En pacientes con alteración de la función renal se puede incrementar la creatinina, el BUN y la vida media de eliminación del valsartán.

En pacientes con alteración de la función hepática podría disminuirse la eliminación biliar del valsartán, pudiéndose incrementar sus concentraciones.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Cardik – IN® (Valsartán + Indapamida) Tabletas Recubiertas es:

- Cardik – In® 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.
- Cardik – In® 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.
- Cardik – In® 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 tableta al día, vía oral, en pacientes adultos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

- Amiodarona: El uso concomitante de amiodarona con indapamida puede incrementar el riesgo de arritmias asociadas a hipokalemia.

- Anticoagulantes: La indapamida podría reducir los efectos de fármacos anticoagulantes por un posible efecto favorable sobre factores procoagulantes; se recomienda precaución y ajustar las dosis en caso necesario.

- Glucósidos cardíacos (Digitálicos): El uso concomitante de indapamida con fármacos glucósidos cardíacos podría incrementar los eventos adversos por el riesgo de hipokalemia.

- Litio: No se recomienda la administración concomitante de indapamida con litio ya que se puede reducir la depuración renal del litio y el riesgo de incrementar los eventos adversos. Los fármacos antagonistas de la angiotensina II, pueden ocasionar toxicidad y aumento de la concentración plasmática de litio, por lo cual se aconseja seguimiento y monitorización de los niveles plasmáticos de litio.

- Fármacos con acción bloqueadora neuromuscular: Debido a que la indapamida puede ocasionar hipokalemia, se podría incrementar el efecto de fármacos con acción bloqueadora neuromuscular.

- Simpaticomiméticos: El efecto antihipertensivo de la combinación de Valsartán + Indapamida podría ser reducido al administrarse concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos.

- La combinación con otros antihipertensivos puede incrementar su efecto.

- Medicamentos con acción/efecto hipotensor: El uso concomitante de fármacos con efecto u acción hipotensora, podría incrementar la acción de la combinación de Valsartán + Indapamida, por lo cual se recomienda precaución. Algunos ejemplos de medicamentos son: baclofeno, neurolépticos, sedantes,

antidepresivos. El alcohol podría generar un efecto hipotensor, particularmente hipotensión ortostática.

- Los antiinflamatorios no esteroideos, AINEs pueden producir insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación y este riesgo puede incrementarse con antagonistas del receptor de antagonista II.

- Se puede producir reducción del efecto antihipertensivo durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.

- Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antihipertensivo.

- Los antagonistas de los receptores de angiotensina II pueden ocasionar hiperpotasemia, por lo cual se recomienda precaución al utilizar con diuréticos ahorradores de potasio o al consumir simultáneamente suplementos de potasio.

- La utilización concomitante con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede incrementar los eventos adversos del Valsartán tales como: hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda.

- El uso concomitante de Valsartán con Warfarina puede causar incremento del tiempo de protrombina (PT) en aproximadamente un 12%. Se recomienda precaución, monitorización y ajustar la dosis.

Efectos Adversos: Los eventos adversos más frecuentes son:astenia, fatiga, mareos, vértigo, cefalea, calambres, dolor, malestar general, alteraciones gastrointestinales (incluyendo dolor, malestar estomacal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea).]

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

- Indapamida: Reacciones alérgicas (incluyendo rash, prurito, exantema, urticaria, edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome Stevens-Johnson, vasculitis), fotosensibilidad, púrpura, impotencia, alteración de la libido, alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevación ácido úrico (ataques de gota), hiperglicemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, sequedad de boca, sensación de sed, alteraciones del ritmo cardíaco, cambios en el estado de ánimo y/o mental, agitación, ansiedad, irritabilidad, pérdida de apetito (o anorexia), hipotensión, hipovolemia, alteraciones del sueño, estreñimiento, pancreatitis, alteración de la función hepática, hepatitis, colestasis intrahepática con ictericia, parestesias, incremento de la frecuencia urinaria, alteraciones hematológicas

(trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia), alteración de la función renal y falla renal, nefritis intersticial, alteraciones visuales (incluyendo visión borrosa), dolor lumbar, calor o rubicundez, síntomas respiratorios.

- Valsartán: hipotensión postural, síncope, hiperkalemia y otros trastornos hidroelectrolíticos, hiperuricemia, tos, dispepsia, flatulencia, dolores musculoesqueléticos y articulares, edema, palpitaciones, reacciones alérgicas (rash, prúrito, angioedema, anafilaxis), alopecia, dermatitis bullosa, vasculitis, sequedad de boca, constipación, ansiedad, insomnio, somnolencia, parestesias, anorexia, alteración de la función hepática, hepatitis, ictericia, alteración de la función renal incluyendo falla renal, incremento de los nitrogenados (BUN), disnea, tos, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia), disminución de la libido, alteración de los lípidos séricos, arritmias cardíacas, palpitaciones, alteraciones de la visión.

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.2016002905 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir e Inserto Cardik – In® Versión 01-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido medianta Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida
Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 2.5 mg de indapamida
Cada tableta recubierta contiene 320 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Cardik – In® (Valsartán + Indapamida) se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos. La asociación a

dosis fijas de Valsartán más Indapamida está indicada en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con monoterapia.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones relacionadas con Indapamida:

- **Hipersensibilidad a la indapamida o a otras sulfamidas o a cualquiera de los componentes del medicamento.**
- **Insuficiencia renal grave**
- **Encefalopatía hepática o insuficiencia grave de la función hepática**
- **Hipopotasemia**
- **Embarazo y lactancia: Estudios experimentales realizados con indapamida en animales no han demostrado eventos adversos en el feto, aunque se debe tener presente que los estudios en animales no siempre predicen los efectos o lo que puede suceder en humanos. Debido a que no se dispone de estudios adecuados en humanos, no se recomienda la administración durante el embarazo y/o la lactancia.**

Contraindicaciones relacionadas con Valsartán:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del medicamento.**
- **Insuficiencia hepática severa o cirrosis.**
- **Insuficiencia renal severa.**
- **Estenosis de la arteria renal.**
- **Obstrucción biliar.**
- **Embarazo y Lactancia.**

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con Indapamida:

- **Alteración de la función hepática: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. La hipovolemia inducida por diuréticos tipo tiazidas aumenta el riesgo de encefalopatía y puede precipitar un coma hepático.**
- **Alteración de la función renal: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal. Las tiazidas y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o mínimamente insuficiente. Se puede presentar hipovolemia secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, lo cual podría provocar una reducción de la filtración glomerular, lo que puede llevar a un aumento de la urea en sangre y de la creatinina en plasma y alteraciones del potasio sérico. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene**

consecuencias para los pacientes con una función renal normal, pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.

- **Alteración de electrolitos: Las alteraciones en los electrolitos deben ser corregidas antes de la administración de indapamida. En los pacientes que reciben indapamida se recomienda monitorización de los electrolitos (incluyendo signos clínicos) ya que puede producirse hiponatremia, hipomagnesemia, hipokalemia e hipocloremia.**

- **Sodio en plasma: Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves, por lo cual, se recomienda medir el sodio plasmático antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Una caída del sodio en plasma podría ser asintomática, por lo que un control regular es importante; se recomienda una monitorización más estrecha en los pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes con cirrosis.**

- **Potasio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden ocasionar hipopotasemia. Se recomienda realizar monitorización del potasio plasmático. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada, polimedicados, desnutrición, cirrosis y pacientes con arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. La hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos (digitálicos) y por consiguiente el riesgo de arritmias. Se puede producir prolongación del intervalo QT, así como la aparición de arritmias graves, especialmente taquicardias ventriculares potencialmente mortales. En caso de hipopotasemia se recomienda suspender el medicamento y tomar las medidas correctivas a que haya lugar.**

- **Calcio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden reducir la excreción de calcio urinario y causar aumento del calcio plasmático. Se debe tener precaución, especialmente en pacientes con factores predisponentes, por ejemplo aquellos con hiperparatiroidismo (incluyendo casos no detectados previamente) y riesgo de hipercalcemia asociada a algunos tipos de cáncer.**

- **Glucosa en sangre: Se recomienda realizar control de la glicemia, especialmente en pacientes con factores de riesgo (diabéticos, síndrome metabólico), máxime cuando se sospeche o exista hipopotasemia. Se puede provocar hiperglucemia y aumentar las**

necesidades de insulina o antidiabéticos orales, e incluso manifestar una diabetes latente.

- **Ácido úrico: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden incrementar el ácido úrico, por lo cual podrían incrementarse los episodios de gota en los pacientes hiperuricémicos.**

- **Enfermedad tiroidea: La indapamida debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea ya que se puede alterar (reducir) la unión del yodo a las proteínas plasmáticas.**
- **Hipotensión (Síncope): La administración concomitante de alcohol, narcóticos, fármacos opioides, otros antihipertensivos o en general fármacos con acción hipotensora puede incrementar el riesgo de hipotensión ortostática, incluyendo síncope.**

- **Precauciones relacionadas con Valsartán:**
  - **Conductores de vehículos u operadores de maquinaria.**
  - **Pacientes con estenosis de arteria renal.**
  - **Debe tenerse precaución al empezar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca o en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.**

- **Advertencias relacionadas con Indapamida:**
  - **Encefalopatía Hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, los diuréticos tipo tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en el caso de desequilibrio electrolítico. Se debe tener precaución y si esto ocurre, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.**

  - **Fotosensibilidad: Se han reportado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. En caso de sospecha u ocurrencia, se recomienda interrumpir el tratamiento. En caso que se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda precaución, supervisión estrecha y proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.**

  - **Lupus eritematoso: Las tiazidas y los diuréticos tipo tiazídicos pueden exacerbar la enfermedad.**

- **Advertencias relacionadas con Valsartán:**
  - **Pacientes con hiponatremia o hipovolemia pueden presentar hipotensión.**

- **En pacientes con alteración de la función renal se puede incrementar la creatinina, el BUN y la vida media de eliminación del valsartán.**

En pacientes con alteración de la función hepática podría disminuirse la eliminación biliar del valsartán, pudiéndose incrementar sus concentraciones.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Cardik – IN® (Valsartán + Indapamida) Tabletas Recubiertas es:

- **Cardik – In® 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.**
- **Cardik – In® 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.**
- **Cardik – In® 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 tableta al día, vía oral, en pacientes adultos.**

Vía de administración: Oral

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

- **Amiodarona: El uso concomitante de amiodarona con indapamida puede incrementar el riesgo de arritmias asociadas a hipokalemia.**

- **Anticoagulantes: La indapamida podría reducir los efectos de fármacos anticoagulantes por un posible efecto favorable sobre factores procoagulantes; se recomienda precaución y ajustar las dosis en caso necesario.**

- **Glucósidos cardíacos (Digitálicos): El uso concomitante de indapamida con fármacos glucósidos cardíacos podría incrementar los eventos adversos por el riesgo de hipokalemia.**

- **Litio: No se recomienda la administración concomitante de indapamida con litio ya que se puede reducir la depuración renal del litio y el riesgo de incrementar los eventos adversos. Los fármacos antagonistas de la angiotensina II, pueden ocasionar toxicidad y aumento de la concentración plasmática de litio, por lo cual se aconseja seguimiento y monitorización de los niveles plasmáticos de litio.**

- **Fármacos con acción bloqueadora neuromuscular: Debido a que la indapamida puede ocasionar hipokalemia, se podría incrementar el efecto de fármacos con acción bloqueadora neuromuscular.**

- **Simpaticomiméticos: El efecto antihipertensivo de la combinación de Valsartán + Indapamida podría ser reducido al administrarse concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos.**

- **La combinación con otros antihipertensivos puede incrementar su efecto.**

- **Medicamentos con acción/efecto hipotensor: El uso concomitante de fármacos con efecto u acción hipotensora, podría incrementar la acción de la combinación de Valsartán + Indapamida, por lo cual se recomienda precaución. Algunos ejemplos de medicamentos son: baclofeno, neurolépticos, sedantes, antidepresivos. El alcohol podría generar un efecto hipotensor, particularmente hipotensión ortostática.**

- **Los antiinflamatorios no esteroideos, AINEs pueden producir insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación y este riesgo puede incrementarse con antagonistas del receptor de antagonista II.**

- **Se puede producir reducción del efecto antihipertensivo durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.**

- **Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antihipertensivo.**

- **Los antagonistas de los receptores de angiotensina II pueden ocasionar hiperpotasemia, por lo cual se recomienda precaución al utilizar con diuréticos ahorradores de potasio o al consumir simultáneamente suplementos de potasio.**

- **La utilización concomitante con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede incrementar los eventos adversos del Valsartán tales como: hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda.**

- **El uso concomitante de Valsartán con Warfarina puede causar incremento del tiempo de protrombina (PT) en aproximadamente un 12%. Se recomienda precaución, monitorización y ajustar la dosis.**

Efectos Adversos: Los eventos adversos más frecuentes son:astenia, fatiga, mareos, vértigo, cefalea, calambres, dolor, malestar general, alteraciones

gastrointestinales (incluyendo dolor, malestar estomacal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea).]

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

- **Indapamida: Reacciones alérgicas (incluyendo rash, prurito, exantema, urticaria, edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome Stevens-Johnson, vasculitis), fotosensibilidad, púrpura, impotencia, alteración de la libido, alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevación ácido úrico (ataques de gota), hiperglicemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, sequedad de boca, sensación de sed, alteraciones del ritmo cardíaco, cambios en el estado de ánimo y/o mental, agitación, ansiedad, irritabilidad, pérdida de apetito (o anorexia), hipotensión, hipovolemia, alteraciones del sueño, estreñimiento, pancreatitis, alteración de la función hepática, hepatitis, colestasis intrahepática con ictericia, parestesias, incremento de la frecuencia urinaria, alteraciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia), alteración de la función renal y falla renal, nefritis intersticial, alteraciones visuales (incluyendo visión borrosa), dolor lumbar, calor o rubicundez, síntomas respiratorios.**

- **Valsartán: hipotensión postural, síncope, hiperkalemia y otros trastornos hidroelectrolíticos, hiperuricemia, tos, dispepsia, flatulencia, dolores musculoesqueléticos y articulares, edema, palpitaciones, reacciones alérgicas (rash, prúrito, angioedema, anafilaxis), alopecia, dermatitis bullosa, vasculitis, sequedad de boca, constipación, ansiedad, insomnio, somnolencia, parestesias, anorexia, alteración de la función hepática, hepatitis, ictericia, alteración de la función renal incluyendo falla renal, incremento de los nitrogenados (BUN), disnea, tos, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia), disminución de la libido, alteración de los lípidos séricos, arritmias cardíacas, palpitaciones, alteraciones de la visión.**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir e Inserto Cardik – In® Versión 01-2015 para el producto de la referencia.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. KETOPROFENO 100 mg

Expediente : 20101954
Radicado : 2015152501/2016073366
Fecha : 02/06/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene ketoprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Antiinflamatorio

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Precauciones y Advertencias:

Cardiovasculares eventos trombóticos: Los ensayos clínicos de varios COX-2 AINEs selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración han mostrado un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares graves, eventos trombóticos, infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que puede ser fatal. Todos los AINEs, tanto la COX-2 selectivos y no selectivos, pueden tener un riesgo similar.

Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta para el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y / o síntomas de eventos cerebro vasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

- Hipertensión: Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden conducir a la aparición de hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener problemas de respuesta a estas terapias la hora de tomar AINEs. La presión arterial debe vigilarse estrechamente durante todo el tratamiento.

- Insuficiencia cardiaca congestiva y edema: La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El edema periférico se ha observado en aproximadamente el 2% de los pacientes que toman Ketoprofeno. Por lo tanto, deben utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

- Efectos gastrointestinales (riesgo de ulceración, sangrado y perforación): Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden causar graves gastrointestinales, incluyendo inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado, o intestino grueso, que puede ser fatal. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de alerta, en pacientes tratados con AINEs.

- Efectos renales: La administración a largo plazo de AINEs ha dado lugar a necrosis papilar renal y otras lesiones renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos y los inhibidores de la ECA y los ancianos. La interrupción del tratamiento con AINEs es generalmente seguido por la recuperación al estado pre tratamiento.

- Reacciones anafilactoides: Al igual que con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a Ketoprofeno; por lo tanto no se debe administrar a pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan graves broncoespasmo, potencialmente fatal después de tomar ácido acetil salicílico u otros AINEs.

- Reacciones de la piel: El Ketoprofeno puede causar graves efectos adversos en la piel, como la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y el uso de la droga debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones adversas:

Incidencia mayor del 1%

Sistema	Efecto	Incidencia (%)
Digestivo	Dispepsia,	11
	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, anorexia, vómitos, estomatitis y náuseas	3 - 9
Nervioso	Dolor de cabeza, mareos, inhibición del SNC (es decir, los informes combinados de somnolencia, malestar general, depresión, etc.) o de excitación (es decir, insomnio, nerviosismo, sueños, etc.)	3 - 9
Órganos de los sentidos	Tinnitus, alteración visual	3 - 9
Piel y anexos	Rash	3 - 9
Urogenital	Deterioro de la función renal (edema, aumento de BUN), signos o síntomas de irritación del tracto urinario	3 - 9

Incidencia mayor del <1%

Sistema	Efecto
Cuerpo en general	Septicemia, shock
Cardiovasculares	Arritmias, infarto de miocardio
Digestivo	Necrosis bucal, la colitis ulcerosa, la esteatosis microvesicular, pancreatitis
Endocrino	Diabetes mellitus descompensada
Sistema nervioso	disforia, alucinaciones, trastornos de la líbido, pesadillas, trastornos de la personalidad, meningitis aséptica
Urogenital	Tubulopatía aguda, ginecomastia

Interacciones:

Inhibidores de la ECA: Los informes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

Antiácidos: La administración concomitante de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio no interfiere con la absorción del Ketoprofeno.

Ácido acetil salicílico: El Ketoprofeno no altera la absorción del ácido acetil salicílico; Sin embargo, al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de Ketoprofeno con ácido acetil salicílico no se recomienda, debido a la posibilidad de un aumento en los efectos adversos.

Diuréticos: Los AINEs pueden reducir el efecto diurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Hidroclorotiazida, dada concomitantemente con Ketoprofeno, produce una reducción en la excreción urinaria de potasio y cloruro en comparación con hidroclorotiazida en monoterapia. Los pacientes que toman diuréticos corren un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a una disminución del flujo sanguíneo renal causada por la inhibición de las prostaglandinas. Durante el tratamiento concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia del diurético.

Litio: Los AINEs han producido una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración del litio renal. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el AINEs. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran al mismo tiempo, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato: El Ketoprofeno, como otros AINEs, puede causar cambios en la eliminación de metotrexato que conducen a niveles séricos elevados de la droga y el aumento de la toxicidad. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran de forma concomitante con metotrexato.

Probenecid: Aumenta los niveles de Ketoprofeno libre y unido a proteínas, mediante la reducción de la depuración plasmática. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ketoprofeno y Probenecid.

Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINEs sobre la hemorragia gastro intestinal (GI) son sinérgica, de manera que los usuarios de ambos fármacos tienen un riesgo de sangrado GI grave, más alto que los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Efecto sobre la coagulación de la sangre: El Ketoprofeno disminuye la adhesión y agregación plaquetaria. Por lo tanto, se puede prolongar el tiempo de sangrado en aproximadamente 3 a 4 minutos desde los valores basales. No hay ningún cambio

significativo en el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina o el tiempo de trombina.

Dosificación y Grupo Etario:

100 mg vía oral dos veces al día. La dosis máxima es de 300 mg/día.

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. 2016004974 generado por concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.12.9., en el sentido de ajustar la dosificación a la indicación aprobada en dicha Acta y se allega información para prescribir ajustada en el ítem de indicaciones y posología.

-Posología:

100 mg vía oral dos veces al día. La dosis máxima es de 300 mg/día.

-Información para prescribir Versión 13/11/2015 radicado bajo número 2016073366.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.12.9., 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:

Composición: Cada cápsula blanda contiene ketoprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Antiinflamatorio

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Precauciones y Advertencias:

Cardiovasculares eventos trombóticos: Los ensayos clínicos de varios COX-2 AINEs selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración han mostrado un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares graves, eventos trombóticos, infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que puede ser fatal. Todos los AINEs, tanto la COX-2 selectivos y no selectivos, pueden tener un riesgo similar.

Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta para el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y / o síntomas de eventos cerebro vasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

- **Hipertensión: Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden conducir a la aparición de hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener problemas de respuesta a estas terapias la hora de tomar AINEs. La presión arterial debe vigilarse estrechamente durante todo el tratamiento.**

- **Insuficiencia cardiaca congestiva y edema: La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El edema periférico se ha observado en aproximadamente el 2% de los pacientes que toman Ketoprofeno. Por lo tanto, deben utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.**

- **Efectos gastrointestinales (riesgo de ulceración, sangrado y perforación): Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden causar graves gastrointestinales, incluyendo inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado, o intestino grueso, que puede ser fatal. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de alerta, en pacientes tratados con AINEs.**

- **Efectos renales: La administración a largo plazo de AINEs ha dado lugar a necrosis papilar renal y otras lesiones renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede**

precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos y los inhibidores de la ECA y los ancianos. La interrupción del tratamiento con AINEs es generalmente seguido por la recuperación al estado pre tratamiento.

- **Reacciones anafilactoides: Al igual que con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a Ketoprofeno; por lo tanto no se debe administrar a pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan graves broncoespasmo, potencialmente fatal después de tomar ácido acetil salicílico u otros AINEs.**

- **Reacciones de la piel: El Ketoprofeno puede causar graves efectos adversos en la piel, como la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y el uso de la droga debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.**

Reacciones adversas:

Incidencia mayor del 1%

Sistema	Efecto	Incidencia (%)
Digestivo	Dispepsia,	11
	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, anorexia, vómitos, estomatitis y náuseas	3 - 9
Nervioso	Dolor de cabeza, mareos, inhibición del SNC (es decir, los informes combinados de somnolencia, malestar general, depresión, etc.) o de excitación (es decir, insomnio, nerviosismo, sueños, etc.)	3 - 9

Órganos de los sentidos	**Tinnitus, alteración visual**	**3 - 9**
Piel y anexos	**Rash**	**3 - 9**
Urogenital	**Deterioro de la función renal (edema, aumento de BUN), signos o síntomas de irritación del tracto urinario**	**3 - 9**

Incidencia mayor del <1%

Sistema	Efecto
Cuerpo en general	**Septicemia, shock**
Cardiovasculares	**Arritmias, infarto de miocardio**
Digestivo	**Necrosis bucal, la colitis ulcerosa, la esteatosis microvesicular, pancreatitis**
Endocrino	**Diabetes mellitus descompensada**
Sistema nervioso	**disforia, alucinaciones, trastornos de la líbido, pesadillas, trastornos de la personalidad, meningitis aséptica**
Urogenital	**Tubulopatía aguda, ginecomastia**

Interacciones:

Inhibidores de la ECA: Los informes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

Antiácidos: La administración concomitante de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio no interfiere con la absorción del Ketoprofeno.

Ácido acetil salicílico: El Ketoprofeno no altera la absorción del ácido acetil salicílico; Sin embargo, al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de Ketoprofeno con ácido acetil salicílico no se recomienda, debido a la posibilidad de un aumento en los efectos adversos.

Diuréticos: Los AINEs pueden reducir el efecto diurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Hidroclorotiazida, dada concomitantemente con Ketoprofeno, produce una reducción en la excreción urinaria de potasio y cloruro en comparación con hidroclorotiazida en monoterapia. Los pacientes que toman diuréticos corren un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a

una disminución del flujo sanguíneo renal causada por la inhibición de las prostaglandinas. Durante el tratamiento concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia del diurético.

Litio: Los AINEs han producido una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración del litio renal. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el AINEs. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran al mismo tiempo, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato: El Ketoprofeno, como otros AINEs, puede causar cambios en la eliminación de metotrexato que conducen a niveles séricos elevados de la droga y el aumento de la toxicidad. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran de forma concomitante con metotrexato.

Probenecid: Aumenta los niveles de Ketoprofeno libre y unido a proteínas, mediante la reducción de la depuración plasmática. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ketoprofeno y Probenecid.

Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINEs sobre la hemorragia gastro intestinal (GI) son sinérgica, de manera que los usuarios de ambos fármacos tienen un riesgo de sangrado GI grave, más alto que los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Efecto sobre la coagulación de la sangre: El Ketoprofeno disminuye la adhesión y agregación plaquetaria. Por lo tanto, se puede prolongar el tiempo de sangrado en aproximadamente 3 a 4 minutos desde los valores basales. No hay ningún cambio significativo en el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina o el tiempo de trombina.

Dosificación y Grupo Etario:

100 mg vía oral dos veces al día. La dosis máxima es de 300 mg/día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 13/11/2015 radicado bajo número 2016073366.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.2. NUCTIS D 7.000UI CAPSULAS BLANDAS

Expediente : 20102955
Radicado : 2015162734
Fecha : 02/06/2016
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene: 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D3

Forma farmacéutica: Capsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.
Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: como arritmia cardiaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede
agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales

Reacciones adversas:
Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria.
Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Interacciones:

Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo
hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que
reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de
los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico.
Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: una cápsula blanda una vez a la semana.

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. 2016004269 generado por conepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016 numeral 3.1.5.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
-Inserto Versión 1, Revisión Junio/2016
-Información para prescribir NUCTIS D 7000UI CAPSULAS BLANDAS GLU V1-LRC- 02 de Jun.- 2016. Revisión de Junio de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente así:

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene: 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D3

Forma farmacéutica: Capsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.
Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: como arritmia cardiaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales

Reacciones adversas:

Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria.
Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Interacciones:

Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo
hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico.
Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: una cápsula blanda una vez a la semana.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1, Revisión Junio/2016 y la información para prescribir NUCTIS D 7000UI CAPSULAS BLANDAS GLU V1-LRC- 02 de Jun.- 2016. Revisión de Junio de 2016.

3.1.5.3. DEFEROL 10000 UI

Expediente : 20103143
Radicado : 2015164297
Fecha : 10/06/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene colecalciferol 10.000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D.

Contraindicaciones:

Contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vitamina D3 o a algunos de los excipientes de la fórmula, o con antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: en caso de insuficiencia hepática, se puede producir incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

- Insuficiencia renal: de igual manera, el riñón da lugar al calcitriol, por lo que en caso de insuficiencia renal grave (ClCr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución importante de los efectos farmacológicos.
- Hipoparatiroidismo: la 1-alfa-hidroxilasa es activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.
- Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.
- Cálculos renales: se debe controlar la calcemia en pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.
- Pacientes en tratamiento con digitálicos. Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que se puede producir hipercalcemia que podría potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina.
- Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Reacciones adversas:

En algunos pacientes se puede presentar fatiga, somnolencia, cefalea, pérdida de apetito, sequedad bucal, sabor metálico en la boca, náuseas y vómitos.

Interacciones:

La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con: preparados con calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como el fenobarbital y la difenilhidantoína sódica. En estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D se reducen al parecer debido a que estos anticonvulsivantes aceleran su metabolismo a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides también aceleran la depuración o eliminación de la vitamina D.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 1 cápsula una vez a la semana o de acuerdo al criterio médico.

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. 2016004266, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.11., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente así:

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene colecalciferol 10.000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D.

Contraindicaciones:

Contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vitamina D3 o a algunos de los excipientes de la fórmula, o con antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

- **Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: en caso de insuficiencia hepática, se puede producir incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.**
- **Insuficiencia renal: de igual manera, el riñón da lugar al calcitriol, por lo que en caso de insuficiencia renal grave (ClCr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución importante de los efectos farmacológicos.**

- **Hipoparatiroidismo: la 1-alfa-hidroxilasa es activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.**
- **Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.**
- **Cálculos renales: se debe controlar la calcemia en pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.**
- **Pacientes en tratamiento con digitálicos. Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que se puede producir hipercalcemia que podría potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina.**
- **Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.**

Reacciones adversas:

En algunos pacientes se puede presentar fatiga, somnolencia, cefalea, pérdida de apetito, sequedad bucal, sabor metálico en la boca, náuseas y vómitos.

Interacciones:

La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con: preparados con calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como el fenobarbital y la difenilhidantoína sódica. En estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D se reducen al parecer debido a que estos anticonvulsivantes aceleran su metabolismo a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides también aceleran la depuración o eliminación de la vitamina D.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 1 cápsula una vez a la semana o de acuerdo al criterio médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

3.1.5.4. DAFLON 1000 mg COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Expediente : 20110698
Radicado : 2016077363
Fecha : 10/06/2016
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

Fracción flavonoide purificada y micronizada 1000,000 mg

Correspondiendo a Diosmina 90 por ciento 900,000 mg

Flavonoides expresados en hesperidina 10 por ciento 100,000 mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la fracción flavonoide purificada y micronizada o a alguno de los excipientes
Precauciones:

Precauciones y Advertencias:

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. El tratamiento debe ser de corta duración. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas señaladas con Daflon son de intensidad leve y consisten principalmente en efectos gastrointestinales (diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Dosificación y Grupo Etario:

3 comprimidos al día durante 4 días y a continuación 2 comprimidos al día durante los siguientes 3 días, con 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
-Inserto radicado bajo número 2016077363

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

Composición:

Fracción flavonoide purificada y micronizada 1000,000 mg

Correspondiendo a Diosmina 90 por ciento 900,000 mg

Flavonoides expresados en hesperidina 10 por ciento 100,000 mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático de varices.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la fracción flavonoide purificada y micronizada o a alguno de los excipientes
Precauciones:

Precauciones y Advertencias:

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. El tratamiento debe ser de corta duración. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas señaladas con Daflon son de intensidad leve y consisten principalmente en efectos gastrointestinales (diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Dosificación y Grupo Etario:

3 comprimidos al día durante 4 días y a continuación 2 comprimidos al día durante los siguientes 3 días, con las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.8.0.0.N10

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se debe ajustar el inserto a la indicación aprobada.

Adicionalmente se aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.4.10., en el sentido de indicar que la indicación debe quedar así:

Indicaciones: Tratamiento sintomático de varices.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.5. INBUTOL®

Expediente : 20097407
Radicado : 2015108122
Fecha : 01/03/2016
Interesado : Advance Scientific de Colombia SAS
Fabricante : Yuria-Pharm Ltd

Composición: Cada mL contiene etambutol clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: El tratamiento de todas las formas y localizaciones de tuberculosis activa, especialmente con procesos agudos recién diagnosticados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual al medicamento, historia del daño del nervio óptico, enfermedades inflamatorias oculares, gota, cataratas, retinopatía diabética, etapa terminal de insuficiencia renal

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener cuidado cuando se prescribe en pacientes con deterioro de la función renal.
En pacientes sometidos a hemodiálisis discreta, la dosis debe ser incrementada o administrada intermitente. La terapia con etambutol puede aumentar la concentración de urato de sangre debido a la eliminación renal deteriorada del ácido úrico. En caso de efectos secundarios, la dosis debe ser reducida, y si eso no es posible, se debe administrar de forma intermitente (cada dos días o dos veces por semana). Los síntomas pueden ser reducidos mediante la prescripción de vitaminas del grupo B y expectorantes.
Se debe tener cuidado en pacientes con concentraciones de ácido úrico en sangre elevada.
Antes y durante el tratamiento, la agudeza visual, refracción, campo visual, y la presión intraocular deben ser controlados de forma sistemática, y el fondo de ojo deben ser examinados. En los pacientes con trastornos renales, el seguimiento oftalmológico debe llevarse a cabo diariamente. En caso de que se descubra discapacidad visual, el uso de etambutol debe interrumpirse inmediatamente con el fin de prevenir la atrofia del nervio óptico. En caso de trastornos de la visión, se utiliza hidroxicobalamina o la cianocobalamina. La visión se restablece dentro de unas semanas o incluso meses. En algunos casos, puede haber cambios irreversibles, lo que conduce a la ceguera. El uso de etambutol requiere un control constante de los parámetros de la sangre periférica, el estado funcional del hígado y los riñones.

Reacciones adversas:

Trastornos del SNC: vértigo, dolor de cabeza, debilidad, depresión, conciencia confusa, desorientación, alucinaciones, convulsiones, neuritis periférica - parestesias en las extremidades, entumecimiento, paresia.

Trastornos oculares: neuritis óptica retrobulbar, neuropatía óptica, visión borrosa unilateral o bilateral, baja percepción del color (sobre todo los colores verde y rojo), el desarrollo de escotoma central o periférico, limitado campo de visión. El desarrollo de tales trastornos depende de la duración de la terapia y enfermedades oculares anteriores o existentes.

Trastornos respiratorios: incremento de la tos, aumento de las dificultades en la descarga de esputo y su mayor viscosidad.
Trastornos del sistema digestivo: pérdida de apetito, sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia.

Reacciones alérgicas: anafilaxia, erupciones en la piel (incluyendo dermatitis), picazón, síndrome de Stevens-Johnson.

Pruebas de laboratorio: aumento de los niveles de ácido úrico en el suero sanguíneo, aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia,neutropenia.

Otros efectos secundarios: dolor en las articulaciones, fiebre, exacerbación de la gota, manifestaciones de diátesis de ácido úrico, nefritis intersticial, miocarditis y pericarditis

Interacciones:

El medicamento se prescribe en combinación con otros agentes antituberculosos, así como antibióticos pluripotenciales, fluoroquinolonas, sulfanilamidas y otros medicamentos.

El medicamnto demuestra el antagonismo farmacológico con etionamida, espermina, espermidina y magnesio. El etambutol reacciona con fentolamina arterial y puede aumentar la presión arterial. El medicamento aumenta la neurotoxicidad de los aminoglucósidos, asparaginasa, ciprofloxacino y metotrexato.

El etambutol disminuye la eficacia terapéutica de digitoxina, y aumenta la neurotoxicidad de la carbamazepina, imipenem, sales de litio, y la quinina. El etanol intensifica el impacto negativo de etambutol en el órgano ocular, por lo tanto, el paciente debe abstenerse del uso de alcohol durante el tratamiento con el medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis diaria para adultos óptima de etambutol en el tratamiento de la tuberculosis es de 15-20 mg por kg de peso corporal para el uso diario, o 20-35 mg / kg de peso corporal administrada cada dos días. La dosis diaria máxima de un adulto es 1,0 a 1,6 g en función del peso corporal. El medicamento ha sido recetado a niños de 5 años y más edad, en dosis única diaria de 15 a 20 mg / kg de peso corporal, o dosis intermitentes de hasta 25 mg / kg de peso corporal al día. La dosis diaria máxima para los niños es 1,0 a 1,2 g en función del peso corporal.

La dosis óptima de IV etambutol (Inbutol) para el tratamiento de la tuberculosis en adultos es de 10 ml de solución al 10% por día para uso diario, o 20 ml de solución al 10% por día para uso intermitente (cada dos días).

La duración de la terapia depende de su eficacia y de la respuesta al tratamiento, de 2-4 meses en promedio

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000743 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.5.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y de la nueva concentración
-Inserto radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto no se allego la información clínica que permitiera demostrar la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.1.5.6. LISVY ® PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20107475
Radicado : 2016040585
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Gedeon Richter Colombia SAS

Fabricante : Acino AG

Composición: Cada parche contiene gestodeno 2,1 mg, etinilestradiol 0,55 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Anticoncepción hormonal femenina

Contraindicaciones:

No se deben utilizar AHCs (Anticonceptivos Hormonales) en las siguientes condiciones. De producirse alguno de estos trastornosmpor primera vez durante el uso de Lisvy, el parche debe retirarse inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
  - Tromboembolismo venoso: TEV (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial, antecedentes del mismo (p. ej. Infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia intensa
- Hepatopatía grave o o antecedentes de la misma, siempre y cuando los valores de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia conocida o sospecha de neoplasias malignas influidas por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal sin diagnosticar.

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si alguno de los trastornos o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Lisvy. Si alguno de estos trastornos o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Lisvy.

 Trastornos circulatorios
Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Lisvy con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los AHCs, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 62 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.
En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con Lisvy, con el de los AHCs de dosis baja que contienen levonogestrel y AOCs que contienen gestodeno.
El TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.
De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV:

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.
Lisvy está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEV:

- Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²): El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.
Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

- Inmovilización prolongada, la cirugía mayor,
cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.
Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.
En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.
Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Lisvy.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).
Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
- Otras enfermedades asociadas al TEV. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad. En especial por encima de los 35 años.
No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.
Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.
- Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar):

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.
Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:
- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:
- Aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares

Algunos de estos síntomas (p. ej., “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).
Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.
Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):
En ciertos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.
Factores de riesgo de TEA
El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo.
Lisvy está contraindicado si una mujer tiene un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo de TEA que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEA:

Aumento de la edad: En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo: Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m2)
El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.
Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)
Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña: Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos
Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.
Síntomas de TEA:
En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.
Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:
- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.
Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).
Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:
- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Cuando considere la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado
al embarazo es mayor que el asociado a los anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).
Tumores:
En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en usuarias a largo plazo de AOCs (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).
En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se notificó que las mujeres que están utilizando un AOC presentan un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de recibir un diagnóstico de cáncer de mama. El exceso de riesgo desaparece paulatinamente durante el transcurso de los
10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que están utilizando o han utilizado recientemente un AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en las mujeres que los utilizaron en alguna ocasión tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las mujeres que nunca los han utilizado.
Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos y casos aún más raros de tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando una usuaria de anticonceptivos hormonales combinados presente dolor intenso en la región superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.
Con el uso de AOCs que contienen más de 0,05 mg de etinilestradiol, el riesgo de cáncer de endometrio y ovario es reducido. Todavía está por confirmar si esto también es válido para los anticonceptivos hormonales combinados de dosis más bajas.
Otros trastornos:
Si se producen irritaciones cutáneas persistentes de forma repetida (p. ej., eritema o prurito persistentes en el lugar de aplicación) incluso cuando el lugar de aplicación se cambia de acuerdo con las instrucciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.
Las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta afección pueden presentar un riesgo aumentado de pancreatitis al usar anticonceptivos hormonales combinados.

Aunque se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No obstante, si aparece hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de Lisvy, es prudente que el médico retire la preparación y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, el uso de Lisvy puede reanudarse si se logran valores tensionales normales con la terapia antihipertensiva.

Se ha notificado la aparición o empeoramiento de los siguientes trastornos tanto con el embarazo como con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, pero los datos indicativos de una asociación con el uso de anticonceptivos hormonales combinados no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden precisar la interrupción de Lisvy hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática aparecida por primera vez durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales hace necesaria la interrupción de Lisvy.

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden ejercer un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos indicativos de una necesidad de modificar la pauta terapéutica en las diabéticas usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

En casos ocasionales puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén usando anticonceptivos hormonales combinados.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina.

Exploración/consulta médica:

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Lisvy, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Lisvy en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.
Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.
Reducción de la eficacia:
La eficacia de Lisvy puede verse reducida, por ejemplo, en caso de:
- Omisión de la aplicación programada de un parche.
- Desprendimiento de un parche.
- Olvido del recambio de un parche
- Medicación concomitante
Reducción del control de los ciclos:
Con todos los anticonceptivos hormonales combinados pueden producirse sangrados irregulares (manchado o hemorragias intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. En tales casos, debe continuarse la aplicación de Lisvy. La evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos de uso de Lisvy.
El porcentaje de mujeres usuarias de Lisvy que presentaron sangrados intracíclicos tras este periodo de adaptación osciló entre el 7-12%.
Solo una minoría de mujeres, en el rango del 1% por ciclo, fueron amenorreicas.
Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen tras ciclos regulares con Lisvy, deben considerarse causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para descartar un embarazo o una neoplasia maligna. Entre ellas puede encontrarse un legrado.
En algunas mujeres es posible que no se produzca una hemorragia por privación durante el intervalo sin parche. Si Lisvy se ha utilizado conforme a las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Lisvy no se ha utilizado conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de hemorragia por privación o si no aparecen dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar usando Lisvy.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Lisvy son reacciones en el lugar de aplicación (exantema, prurito, irritaciones, eritema e hipersensibilidad). Ocurren en el 20,9% de las usuarias. Las reacciones adversas raras y graves son los tromboembolismos arteriales y venosos.
A continuación se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de fases 2 y 3 con Lisvy (N = 3.5731).
Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Muy frecuentes:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacción en el lugar de aplicación

Frecuentes:
Trastornos Psiquiátricos: Labilidad Emocional
Trastornos del sistema nervioso: migraña
Trastornos gastrointestinales: náuseas.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Hemorragia del tracto genital**, dolor mamario

Poco frecuentes:
Trastornos
Psiquiátricos: Depresión/estado de ánimo depresivo, disminución y pérdida de la libido

Raras:
Trastornos vasculares: Episodios tromboembólicos venosos y arteriales*

- *Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos que comprendían un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia era muy cercana a muy rara.
- “Episodios tromboembólicos venosos y arteriales” resume las siguientes entidades médicas:
oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral e ictus no especificado como hemorrágico.
** Contiene las entidades médicas hemorragia del tracto genital femenino, hemorragia uterina no programada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
A continuación se enumeran las reacciones adversas de frecuencia muy baja o con retraso en el inicio de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos
hormonales combinados, incluidos los AOCs:

Trastornos circulatorios
 Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.
Tumores
 La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se encuentra muy ligeramente aumentada en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la relación etiológica con el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

 Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otros trastornos

 Eritema nudoso, eritema multiforme.
 Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis al usar AOC).
 Hipertensión.
 Aparición o deterioro de trastornos cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionado con otosclerosis.
 En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
 Alteraciones de la función hepática.
 Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
 Empeoramiento de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa.
 Empeoramiento de la epilepsia.
 Cloasma.
 Hipersensibilidad (incluidos síntomas como exantema, urticaria).

Interacciones
Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos hormonales combinados pueden causar hemorragias intermenstruales y/o fallos en la anticoncepción

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

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Lisvy:

Pueden producirse interacciones con los fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y a hemorragias intermentruales y/o fallos en la anticoncepción. Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Lisvy o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo de administración concomitante del fármaco y los 28 días siguientes a su suspensión. Si el periodo durante el que se utiliza el método de

barrera se prolonga más allá del tercer parche de un ciclo de aplicación, el siguiente parche debe iniciarse omitiendo el intervalo sin parche habitual.
Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados
(disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados por inducción
enzimática), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, bosentan y posiblemente también oxcarbazepina, eslicarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, modafinilo y los productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales
combinados, p. ej.: Cuando se administran concomitantemente con anticonceptivos hormonales combinados, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas del estrógeno o el progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que aumentan las concentraciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)
Se ha constatado que el etoricoxib aumenta las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol (50 a 60%) cuando se toma concomitantemente con un anticonceptivo hormonal trifásico oral. Se cree que el etoricoxib aumenta las concentraciones de etinilestradiol porque inhibe la actividad de las sulfotransferasas, con la consiguiente inhibición del metabolismo del etinilestradiol.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.
Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.
En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras
suspenderlos.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.
Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.
En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras suspenderlos.

Otras formas de interacciones:
Análisis de laboratorio
La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir sobre los resultados de algunos análisis de laboratorio, entre los que se encuentran parámetros bioquímicos del hígado, el tiroides, la función adrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) como, p. ej., la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinolisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del intervalo normal del laboratorio.
Nota: debe consultarse la información relativa a la prescripción de las medicaciones concomitantes a fin de identificar posibles interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Lisvy está previsto para mujeres en edad fértil. Se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres de 18 a 45 años.
Posología:
Lisvy se utiliza en un ciclo de 28 días (4 semanas):
Durante tres semanas consecutivas (21 días), se aplica un parche nuevo por semana y se retira el parche usado. En la semana cuatro no se usa ningún parche. Es de esperar que durante este tiempo aparezca una hemorragia por privación. Una semana después de la retirada del último parche, se inicia un nuevo ciclo de 4 semanas aplicando un nuevo parche (en el mismo día de la semana que antes, el “Día de recambio del parche"), independientemente de si la hemorragia por privación habitual aún persiste o ya se ha detenido.

Vía de Administración: Transdérmica

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 y de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada parche contiene gestodeno 2,1 mg, etinilestradiol 0,55 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Anticoncepción hormonal femenina

Contraindicaciones:

No se deben utilizar AHCs (Anticonceptivos Hormonales) en las siguientes condiciones. De producirse alguno de estos trastornosmpor primera vez durante el uso de Lisvy, el parche debe retirarse inmediatamente.

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**
  - **Tromboembolismo venoso: TEV (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).**
  - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.**
  - **Cirugía mayor con inmovilización prolongada.**
  - **Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.**
- **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).**
  - **Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial, antecedentes del mismo (p. ej. Infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).**
  - **Enfermedad cerebrovascular: ictus, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).**
  - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).**
  - **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
  - **Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:**
    - **diabetes mellitus con síntomas vasculares**
    - **hipertensión grave**

- **dislipoproteinemia intensa**

- **Hepatopatía grave o o antecedentes de la misma, siempre y cuando los valores de función hepática no hayan retornado a la normalidad.**
- **Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Presencia conocida o sospecha de neoplasias malignas influidas por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).**
- **Sangrado vaginal sin diagnosticar.**

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si alguno de los trastornos o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Lisvy. Si alguno de estos trastornos o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Lisvy.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Lisvy con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los AHCs, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 62 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto. No se sabe todavía

cómo se compara el riesgo de TEV con Lisvy, con el de los AHCs de dosis baja que contienen levonogestrel y AOCs que contienen gestodeno.
El TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.
De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV:
El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.
Lisvy está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEV:

- Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²): El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.
Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

- Inmovilización prolongada, la cirugía mayor,
cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.
Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.
En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.
Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Lisvy.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).
Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

- Otras enfermedades asociadas al TEV. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad. En especial por encima de los 35 años.
No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.
Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.
- Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar):
En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.
Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:
- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:
- Aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares
Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).
Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.
Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):
En ciertos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.
Factores de riesgo de TEA
El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo.

Lisvy está contraindicado si una mujer tiene un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo de TEA que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEA:

Aumento de la edad: En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo: Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m2)
El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.
Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)
Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña: Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos
Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.
Síntomas de TEA:
En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.
Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:
- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).
Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:
- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.
Cuando considere la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado
al embarazo es mayor que el asociado a los anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).
Tumores:
En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en usuarias a largo plazo de AOCs (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).
En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se notificó que las mujeres que están utilizando un AOC presentan un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de recibir un diagnóstico de cáncer de mama. El exceso de riesgo desaparece paulatinamente durante el transcurso de los
10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que están utilizando o han utilizado recientemente un AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en las mujeres que los utilizaron en alguna ocasión tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las mujeres que nunca los han utilizado.
Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos y casos aún más raros de tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando una usuaria de anticonceptivos hormonales combinados presente dolor intenso en la región superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Con el uso de AOCs que contienen más de 0,05 mg de etinilestradiol, el riesgo de cáncer de endometrio y ovario es reducido. Todavía está por confirmar si esto también es válido para los anticonceptivos hormonales combinados de dosis más bajas.

Otros trastornos:

Si se producen irritaciones cutáneas persistentes de forma repetida (p. ej., eritema o prurito persistentes en el lugar de aplicación) incluso cuando el lugar de aplicación se cambia de acuerdo con las instrucciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta afección pueden presentar un riesgo aumentado de pancreatitis al usar anticonceptivos hormonales combinados.

Aunque se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No obstante, si aparece hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de Lisvy, es prudente que el médico retire la preparación y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, el uso de Lisvy puede reanudarse si se logran valores tensionales normales con la terapia antihipertensiva.

Se ha notificado la aparición o empeoramiento de los siguientes trastornos tanto con el embarazo como con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, pero los datos indicativos de una asociación con el uso de anticonceptivos hormonales combinados no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden precisar la interrupción de Lisvy hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática aparecida por primera vez durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales hace necesaria la interrupción de Lisvy.

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden ejercer un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos indicativos de una necesidad de modificar la pauta terapéutica en las diabéticas usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

En casos ocasionales puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén usando anticonceptivos hormonales combinados.
Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina.
Exploración/consulta médica:
Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Lisvy, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Lisvy en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.
También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.
Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.
Reducción de la eficacia:
La eficacia de Lisvy puede verse reducida, por ejemplo, en caso de:
- Omisión de la aplicación programada de un parche.
- Desprendimiento de un parche.
- Olvido del recambio de un parche
- Medicación concomitante
Reducción del control de los ciclos:
Con todos los anticonceptivos hormonales combinados pueden producirse sangrados irregulares (manchado o hemorragias intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. En tales casos, debe continuarse la aplicación de Lisvy. La evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos de uso de Lisvy.
El porcentaje de mujeres usuarias de Lisvy que presentaron sangrados intracíclicos tras este periodo de adaptación osciló entre el 7-12%.
Solo una minoría de mujeres, en el rango del 1% por ciclo, fueron amenorreicas.
Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen tras ciclos regulares con Lisvy, deben considerarse causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para descartar un embarazo o una neoplasia maligna. Entre ellas puede encontrarse un legrado.

En algunas mujeres es posible que no se produzca una hemorragia por privación durante el intervalo sin parche. Si Lisvy se ha utilizado conforme a las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Lisvy no se ha utilizado conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de hemorragia por privación o si no aparecen dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar usando Lisvy.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Lisvy son reacciones en el lugar de aplicación (exantema, prurito, irritaciones, eritema e hipersensibilidad). Ocurren en el 20,9% de las usuarias. Las reacciones adversas raras y graves son los tromboembolismos arteriales y venosos.
A continuación se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de fases 2 y 3 con Lisvy (N = 3.5731).
Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).
Muy frecuentes:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacción en el lugar de aplicación

Frecuentes:
Trastornos Psiquiátricos: Labilidad Emocional
Trastornos del sistema nervioso: migraña
Trastornos gastrointestinales: náuseas.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Hemorragia del tracto genital, dolor mamario**

Poco frecuentes:
Trastornos
Psiquiátricos: Depresión/estado de ánimo depresivo, disminución y pérdida de la libido

Raras:
Trastornos vasculares: Episodios tromboembólicos venosos y arteriales*

- *Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos que comprendían un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia era muy cercana a muy rara.
- "Episodios tromboembólicos venosos y arteriales" resume las siguientes entidades médicas:

oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral e ictus no especificado como hemorrágico.
**** Contiene las entidades médicas hemorragia del tracto genital femenino, hemorragia uterina no programada**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
A continuación se enumeran las reacciones adversas de frecuencia muy baja o con retraso en el inicio de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos
hormonales combinados, incluidos los AOCs:

Trastornos circulatorios
Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.
Tumores
La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se encuentra muy ligeramente aumentada en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la relación etiológica con el uso de anticonceptivos hormonales combinados.
Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otros trastornos

Eritema nudoso, eritema multiforme.
Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis al usar AOC).
Hipertensión.
Aparición o deterioro de trastornos cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionado con otosclerosis.
En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
Alteraciones de la función hepática.
Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
Empeoramiento de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa.

- **Empeoramiento de la epilepsia.**
- **Cloasma.**
- **Hipersensibilidad (incluidos síntomas como exantema, urticaria).**

Interacciones
Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos hormonales combinados pueden causar hemorragias intermenstruales y/o fallos en la anticoncepción

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

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Lisvy:

Pueden producirse interacciones con los fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y a hemorragias intermentruales y/o fallos en la anticoncepción. Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Lisvy o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo de administración concomitante del fármaco y los 28 días siguientes a su suspensión. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera se prolonga más allá del tercer parche de un ciclo de aplicación, el siguiente parche debe iniciarse omitiendo el intervalo sin parche habitual.
Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados
(disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados por inducción
enzimática), p. ej.: **Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, bosentan y posiblemente también oxcarbazepina, eslicarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, modafinilo y los productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).**
Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales
combinados, p. ej.: **Cuando se administran concomitantemente con anticonceptivos hormonales combinados, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas del estrógeno o el**

progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que aumentan las concentraciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)
Se ha constatado que el etoricoxib aumenta las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol (50 a 60%) cuando se toma concomitantemente con un anticonceptivo hormonal trifásico oral. Se cree que el etoricoxib aumenta las concentraciones de etinilestradiol porque inhibe la actividad de las sulfotransferasas, con la consiguiente inhibición del metabolismo del etinilestradiol.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.
Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.
En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras
suspenderlos.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.
Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.
En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras suspenderlos.

Otras formas de interacciones:
Análisis de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir sobre los resultados de algunos análisis de laboratorio, entre los que se encuentran parámetros bioquímicos del hígado, el tiroides, la función adrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) como, p. ej., la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinolisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del intervalo normal del laboratorio.
Nota: debe consultarse la información relativa a la prescripción de las medicaciones concomitantes a fin de identificar posibles interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Lisvy está previsto para mujeres en edad fértil. Se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres de 18 a 45 años.
Posología:
Lisvy se utiliza en un ciclo de 28 días (4 semanas):
Durante tres semanas consecutivas (21 días), se aplica un parche nuevo por semana y se retira el parche usado. En la semana cuatro no se usa ningún parche. Es de esperar que durante este tiempo aparezca una hemorragia por privación. Una semana después de la retirada del último parche, se inicia un nuevo ciclo de 4 semanas aplicando un nuevo parche (en el mismo día de la semana que antes, el "Día de recambio del parche"), independientemente de si la hemorragia por privación habitual aún persiste o ya se ha detenido.

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.2.0.N10

3.1.5.7. URBADAN 2,5 mg/ mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20108538
Radicado : 2016054000
Fecha : 25/04/2016
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 2,5 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Ansiolítico. Útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclónicas.
Estados de ansiedad aguda y crónica que pueden cursar con los siguientes síntomas en particular: ansiedad, tensión, inquietud, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño por causas emocionales, trastornos psicovegetativos y psicosomáticos (por ejemplo, en el área cardiovascular o gastrointestinal) e inestabilidad emocional.

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado sólamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Antes del tratamiento de los estados de ansiedad asociados con inestabilidad emocional, primero hay que determinar si el paciente sufre de un trastorno depresivo que requiere de un tratamiento adjunto o diferente.

En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

En casos de trastornos psicosomáticos y psicovegetativos, debe investigarse la posibilidad de una causa orgánica.

- Como terapia adjunta en pacientes con epilepsia quienes no se han estabilizado de forma adecuada con su monoterapia anticonvulsivante. Aprobado como tratamiento complementario (usado con otros medicamentos anticonvulsivos) en pacientes de 2 años o más con síndrome de Lennox-Gastaut (LGS por sus siglas en inglés), un tipo grave de epilepsia.

Contraindicaciones: El clobazam no debe usarse:

- En pacientes con hipersensibilidad al clobazam o a cualquiera de sus excipientes.
- En pacientes con cualquier antecedente de dependencia a alcohol o drogas (riesgo elevado de desarrollo de dependencia).
- En pacientes con miastenia gravis (riesgo de empeoramiento de la debilidad muscular).
- En pacientes con insuficiencia respiratoria severa (riesgo de deterioro).

- En pacientes con síndrome de apnea del sueño (riesgo de deterioro).
- En pacientes con compromiso severo de la función hepática (riesgo de precipitar una encefalopatía).
- Durante el primer trimestre del embarazo.
- En las mujeres que amamantan.

Las benzodiazepinas no deben administrarse a los niños sin una valoración cuidadosa de la necesidad de su uso. El clobazam no debe usarse en niños entre los seis meses y los tres años de edad, salvo casos excepcionales de tratamiento anticonvulsivante en los que haya una indicación perentoria.

Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Dependencia:
Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio

de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, el clobazam) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiacepinas.

Embarazo:

La información del uso de clobazam, en mujeres embarazadas es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de clobazam durante el embarazo. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio:

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado sólamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones:

Reacciones serias en la piel:
Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercadeo. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente
durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe (ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se (debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular:
El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático:
En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puedenecesitarse unareducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Tolerancia en epilepsia:
En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19:
En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos

Reacciones adversas:

Desórdenes del sistema nervioso:
El clobazam puede causar sedación, que conduce a cansancio y somnolencia, en especial al comienzo del tratamiento y cuando se usan dosis elevadas. Pueden producirse retardo en el tiempo de reacción, somnolencia, adormecimiento emocional, confusión, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o un temblor fino de los dedos de las manos.

Pueden aparecer habla lenta o sin matices (trastornos de la articulación), inestabilidad de la marcha y otras funciones motrices o pérdida de la libido. Tales reacciones se producen particularmente con las dosis altas o en los tratamientos de largo plazo y son reversibles.

Después del uso prolongado de benzodiazepinas, puede producirse en casos muy infrecuentes un deterioro del nivel de consciencia, en ocasiones combinado con trastornos respiratorios, sobre todo en ancianos; estos efectos en ocasiones persisten durante tiempos bastante prolongados.

Puede aparecer amnesia anterógrada aun si se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero sobre todo en los niveles más altos de dosis. Los efectos de la amnesia pueden asociarse con comportamiento inadecuado.

Desórdenes psiquíatricos:
Especialmente en ancianos y en niños pueden producirse reacciones paradójicas como inquietud, dificultad para conciliar el sueño o para permanecer dormidos, irritabilidad, estados de agitación aguda, ansiedad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, reacciones psicóticas, tendencias suicidas o espasmos musculares frecuentes. En caso de dichas reacciones, deberá suspenderse el tratamiento con clobazam.

Durante el uso de benzodiazepinas puede desenmascararse una depresión preexistente.

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia, en especial con el uso prolongado.

Desórdenes visuales:
Pueden aparecer alteraciones visuales particularmente con dosis altas o luego de tratamiento a largo plazo, y éstas son reversibles.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:
El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial si se administra en dosis elevadas. Por tanto, sobre todo en pacientes con un deterioro preexistente de la función respiratoria (como, por ejemplo, los asmáticos) o daño cerebral, puede aparecer o empeorar una insuficiencia respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales:
Puede presentarse sequedad de la boca, constipación, disminución del apetito y náuseas.

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo:
Pueden presentarse reacciones cutáneas tales como un rash o urticaria. En raras ocasiones puede presentarse Síndrome de Steven-Johnson y Necrólis epidérmica tóxica, incluyendo algunos casos con desenlace fatal.

Desórdenes de nutrición y metabolismo:
Puede presentarse ganancia de peso. Tal reacción ocurre particularmente cuando se utilizan dosis altas o luego de tratamiento prolongado y es reversible.

Desórdenes generales:
Pueden presentarse caídas.

Interacciones:

Alcohol:
El consumo concomitante de alcohol puede aumentar la biodisponibilidad del clobazam en un 50% y, por tanto, conducir a un incremento de los efectos del clobazam.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central:
En especial cuando se administra el clobazam en dosis altas, es de esperar un efecto de potenciación mutua cuando se consumen otros fármacos depresores del sistema nervioso central (como antipsicóticos, ansiolíticos, ciertos agentes antidepresivos, anconvulsivantes, antihistamínicos sedativos, anestésicos, hipnóticos o analgésicos narcóticos y otros sedantes) al mismo tiempo. Es preciso tener precaución especial cuando se administra clobazam en casos de intoxicación con estas sustancias o con litio.

Anticonvulsivantes:
Si se administra el clobazam de forma simultánea con los anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, la dosis debe ajustarse bajo estrecha supervisión médica (monitorización del EEG), porque puede haber interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico puede haber una elevación de leve a moderada de la concentración plasmática de este agente. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden elevarse si los pacientes reciben tratamiento concomitante con clobazam. Siempre que sea posible, serecomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ácido valproico o fenitoína cuando se administran concomitantemente.

La carbamazepina y la fenitoína pueden causar un incremento en la conversión metabólica del clobazam al metabolito activo N-desmetilclobazam.

Estiripentol aumenta los niveles séricos de clobazam y su metabolito activo N-desmetilclobazam a través de la inhibición de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Se recomienda controlar los niveles séricos, antes de la iniciación de estiripentol y una vez se haya alcanzado su estado estable (2 semanas aproximadamente).

Analgésicos narcóticos:
Si se usa el clobazam de forma concomitante con analgésicos narcóticos, puede aumentar el efecto euforizante; esto puede conducir a un aumento de la dependencia psicológica.

Relajantes musculares:
Los efectos de los relajantes musculares y del óxido nítrico pueden aumentarse
Inhibidores del CYP2C19:
Los inhibidores potentes y moderados del CYP2C19 pueden resultar en un incremento de la exposición a N-desmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo de clobazam. Puede ser necesario ajustar la dosis de clobazam cuando se coadministre con inhibidores potentes (p.ej.; fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (p.ej.: omeprazol) del CYP2C19.

Sustratos del CYP2D6:
Clobazam es inhibidor débil del CYP2D6. Puede requerirse un ajuste de la dosis para los medicamentos metabolizados por el CYP2D6.

Dosificación y Grupo Etario:

General

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

- Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

- Poblaciones especiales

Pediatria

Niños de tres a quince años: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los niños y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Con frecuencia una dosis de 5 a

10 mg diarios de clobazam es suficiente.Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso.

Una dosis diaria de Clobazam mayor a 5mg, deber ser administrada en dosis divididas dos veces por día; una dosis diaria de 5mg puede ser administrada como dosis única. Administrar la dosis según el peso corporal del paciente, individualizar la dosificación según el peso, basado en la eficacia clínica y la tolerabilidad.

Cada dosis en la tabla No 1(P. ej. 5 a 20mg en el grupo de peso ≤30 kg) ha demostrado ser eficaz, aunque la eficacia aumenta con el aumento de la dosis.

No proceder con el aumento de la dosis más rápidamente que las dosis semanales, porque las concentraciones séricas de Clobazam y su metabolito activo requieren 5 y 9 días respectivamente para alcanzar el estado estacionario.

Dosificación diaria total recomendada por grupo de peso		
	≤ 30 Kg Peso corporal	> 30 Kg peso corporal
Dosis Inicial	5 mg	10 mg
Dosis - dia 7	10 mg	20 mg
Dosis - dia 14	20 mg	40 mg

Tabla No. 1

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

- Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los afectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

- Administración:

Suspensión oral: la suspensión oral de Clobazam, puede ser administrado con o sin alimentos.

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 y nueva concentración
-Información para prescribir CCDS V3-LRC -5 Mayo de 2014. Revisada Abril de 2016

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

Composición: Cada mL contiene 2,5 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Ansiolítico. Útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclónicas. Estados de ansiedad aguda y crónica que pueden cursar con los siguientes síntomas en particular: ansiedad, tensión, inquietud, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño por causas emocionales, trastornos psicovegetativos y psicosomáticos (por ejemplo, en el área cardiovascular o gastrointestinal) e inestabilidad emocional.

<u>En pacientes con ansiedad asociada con depresión</u>, el clobazam debe ser usado sólamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Antes del tratamiento de los estados de ansiedad asociados con inestabilidad emocional, primero hay que determinar si el paciente sufre de un trastorno depresivo que requiere de un tratamiento adjunto o diferente.

En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

En casos de trastornos psicosomáticos y psicovegetativos, debe investigarse la posibilidad de una causa orgánica.

- **Como terapia adjunta en pacientes con epilepsia quienes no se han estabilizado de forma adecuada con su monoterapia anticonvulsivante. Aprobado como tratamiento complementario (usado con otros medicamentos anticonvulsivos) en pacientes de 2 años o más con síndrome de Lennox-Gastaut (LGS por sus siglas en inglés), un tipo grave de epilepsia.**

Contraindicaciones: El clobazam no debe usarse:

- **En pacientes con hipersensibilidad al clobazam o a cualquiera de sus excipientes.**
- **En pacientes con cualquier antecedente de dependencia a alcohol o drogas (riesgo elevado de desarrollo de dependencia).**
- **En pacientes con miastenia gravis (riesgo de empeoramiento de la debilidad muscular).**
- **En pacientes con insuficiencia respiratoria severa (riesgo de deterioro).**
- **En pacientes con síndrome de apnea del sueño (riesgo de deterioro).**
- **En pacientes con compromiso severo de la función hepática (riesgo de precipitar una encefalopatía).**
- **Durante el primer trimestre del embarazo.**
- **En las mujeres que amamantan.**

Las benzodiazepinas no deben administrarse a los niños sin una valoración cuidadosa de la necesidad de su uso. El clobazam no debe usarse en niños entre los seis meses y los tres años de edad, salvo casos excepcionales de tratamiento anticonvulsivante en los que haya una indicación perentoria.

Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Dependencia:
Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, el clobazam) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiacepinas.

Embarazo:

La información del uso de clobazam, en mujeres embarazadas es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de clobazam durante el embarazo. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio:

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado sólamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones:

Reacciones serias en la piel:
Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercadeo. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente
durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe (ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se (debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria:
El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular:
El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático:
En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y

puedenecesitarse unareducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Tolerancia en epilepsia:
En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19:
En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos

Reacciones adversas:

Desórdenes del sistema nervioso:
El clobazam puede causar sedación, que conduce a cansancio y somnolencia, en especial al comienzo del tratamiento y cuando se usan dosis elevadas. Pueden producirse retardo en el tiempo de reacción, somnolencia, adormecimiento emocional, confusión, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o un temblor fino de los dedos de las manos.

Pueden aparecer habla lenta o sin matices (trastornos de la articulación), inestabilidad de la marcha y otras funciones motrices o pérdida de la libido. Tales reacciones se producen particularmente con las dosis altas o en los tratamientos de largo plazo y son reversibles.

Después del uso prolongado de benzodiazepinas, puede producirse en casos muy infrecuentes un deterioro del nivel de consciencia, en ocasiones combinado con trastornos respiratorios, sobre todo en ancianos; estos efectos en ocasiones persisten durante tiempos bastante prolongados.

Puede aparecer amnesia anterógrada aun si se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero sobre todo en los niveles más altos de dosis. Los efectos de la amnesia pueden asociarse con comportamiento inadecuado.

Desórdenes psiquíatricos:
Especialmente en ancianos y en niños pueden producirse reacciones paradójicas como inquietud, dificultad para conciliar el sueño o para permanecer dormidos, irritabilidad, estados de agitación aguda, ansiedad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, reacciones psicóticas, tendencias suicidas o

espasmos musculares frecuentes. En caso de dichas reacciones, deberá suspenderse el tratamiento con clobazam.

Durante el uso de benzodiazepinas puede desenmascararse una depresión preexistente.

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia, en especial con el uso prolongado.

Desórdenes visuales:
Pueden aparecer alteraciones visuales particularmente con dosis altas o luego de tratamiento a largo plazo, y éstas son reversibles.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:
El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial si se administra en dosis elevadas. Por tanto, sobre todo en pacientes con un deterioro preexistente de la función respiratoria (como, por ejemplo, los asmáticos) o daño cerebral, puede aparecer o empeorar una insuficiencia respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales:
Puede presentarse sequedad de la boca, constipación, disminución del apetito y náuseas.

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo:
Pueden presentarse reacciones cutáneas tales como un rash o urticaria. En raras ocasiones puede presentarse Síndrome de Steven-Johnson y Necrólis epidérmica tóxica, incluyendo algunos casos con desenlace fatal.

Desórdenes de nutrición y metabolismo:
Puede presentarse ganancia de peso. Tal reacción ocurre particularmente cuando se utilizan dosis altas o luego de tratamiento prolongado y es reversible.

Desórdenes generales:
Pueden presentarse caídas.

Interacciones:

Alcohol:
El consumo concomitante de alcohol puede aumentar la biodisponibilidad del clobazam en un 50% y, por tanto, conducir a un incremento de los efectos del clobazam.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central:
En especial cuando se administra el clobazam en dosis altas, es de esperar un efecto de potenciación mutua cuando se consumen otros fármacos depresores del sistema nervioso central (como antipsicóticos, ansiolíticos, ciertos agentes antidepresivos, anconvulsivantes, antihistamínicos sedativos, anestésicos, hipnóticos o analgésicos narcóticos y otros sedantes) al mismo tiempo. Es preciso tener precaución especial cuando se administra clobazam en casos de intoxicación con estas sustancias o con litio.

Anticonvulsivantes:
Si se administra el clobazam de forma simultánea con los anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, la dosis debe ajustarse bajo estrecha supervisión médica (monitorización del EEG), porque puede haber interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico puede haber una elevación de leve a moderada de la concentración plasmática de este agente. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden elevarse si los pacientes reciben tratamiento concomitante con clobazam. Siempre que sea posible, serecomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ácido valproico o fenitoína cuando se administran concomitantemente.

La carbamazepina y la fenitoína pueden causar un incremento en la conversión metabólica del clobazam al metabolito activo N-desmetilclobazam.

Estiripentol aumenta los niveles séricos de clobazam y su metabolito activo N-desmetilclobazam a través de la inhibición de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Se recomienda controlar los niveles séricos, antes de la iniciación de estiripentol y una vez se haya alcanzado su estado estable (2 semanas aproximadamente).

Analgésicos narcóticos:
Si se usa el clobazam de forma concomitante con analgésicos narcóticos, puede aumentar el efecto euforizante; esto puede conducir a un aumento de la dependencia psicológica.

Relajantes musculares:
Los efectos de los relajantes musculares y del óxido nítrico pueden aumentarse
Inhibidores del CYP2C19:
Los inhibidores potentes y moderados del CYP2C19 pueden resultar en un incremento de la exposición a N-desmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo de clobazam. Puede ser necesario ajustar la dosis de clobazam cuando se

coadministre con inhibidores potentes (p.ej.; fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (p.ej.: omeprazol) del CYP2C19.

Sustratos del CYP2D6:
Clobazam es inhibidor débil del CYP2D6. Puede requerirse un ajuste de la dosis para los medicamentos metabolizados por el CYP2D6.

Dosificación y Grupo Etario:

General

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

- **Tratamiento de los estados de ansiedad**

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

- **Poblaciones especiales**

Pediatria

Niños de tres a quince años: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los niños y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Con frecuencia una dosis de 5 a 10 mg diarios de clobazam es suficiente.Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso.

Una dosis diaria de Clobazam mayor a 5mg, deber ser administrada en dosis divididas dos veces por día; una dosis diaria de 5mg puede ser administrada como dosis única.
Administrar la dosis según el peso corporal del paciente, individualizar la dosificación según el peso, basado en la eficacia clínica y la tolerabilidad.

Cada dosis en la tabla No 1(P. ej. 5 a 20mg en el grupo de peso ≤30 kg) ha demostrado ser eficaz, aunque la eficacia aumenta con el aumento de la dosis.

No proceder con el aumento de la dosis más rápidamente que las dosis semanales, porque las concentraciones séricas de Clobazam y su metabolito activo requieren 5 y 9 días respectivamente para alcanzar el estado estacionario.

Dosificación diaria total recomendada por grupo de peso		
	≤ 30 Kg Peso corporal	> 30 Kg peso corporal
Dosis Inicial	5 mg	10 mg
Dosis - dia 7	10 mg	20 mg
Dosis - dia 14	20 mg	40 mg

Tabla No. 1

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

➢ **Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes**

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los afectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

➢ **Administración:**

Suspensión oral: la suspensión oral de Clobazam, puede ser administrado con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la indicación anterior para el producto de la referencia.

3.1.5.8. SENIDOL®

Expediente : 19962531
Radicado : 2016055084
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Mallinckrodt INC

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325mg, oxicodona 5mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Las tabletas de oxicodona y acetaminofén están indicadas para el alivio de dolor moderado a moderadamente grave.

Contraindicaciones: No se deben administrar tabletas de oxicodona y acetaminofén a pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, acetaminofén o cualquier otro componente de este producto, a los salicilatos u otros AINES.
Oxicodona está contraindicada en cualquier situación donde los opioides se encuentren contraindicados, incluidos aquellos pacientes con depresión respiratoria importante (en entornos no vigilados o sin equipo de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia. Oxicodona está contraindicada en el contexto de íleo paralítico sospechado o conocido. Embarazo. Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:
Los analgésicos opioides deben utilizarse con precaución cuando se combinan con fármacos depresores del SNC y debe reservarse para casos donde los beneficios de la analgesia con opioides sobrepasen los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural.
Afecciones abdominales agudas – La administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén o de otros opioides puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas.
Las tabletas de oxicodona y acetaminofén deben darse con precaución a pacientes con depresión del SNC, pacientes de edad avanzada o debilitados, pacientes con insuficiencia grave de la función hepática, pulmonar o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática, estrechez uretral, alcoholismo agudo, delírium trémens, cifoescolioisis con depresión respiratoria, mixedema y psicosis tóxica.

Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Oxicodona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y todos los opioides pueden inducir o agravar convulsiones en algunos escenarios clínicos.
Se han informado reacciones anafilácticas tras la administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén, en pacientes con hipersensibilidad conocida a codeína, un compuesto con una estructura similar a la morfina y oxicodona. Se desconoce la frecuencia de esta posible sensibilidad cruzada.

Interacciones con otros depresores del SNC:
Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hiponóticos-sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas
Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio
Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático
Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física
La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la

administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides.

La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

En general, los opioides no deben ser suspendidos en forma abrupta

Advertencias:

Hepatotoxicidad:
Acetaminofén se ha vinculado a casos de insuficiencia hepática aguda, que ocasionalmente pueden llevar a trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesión hepática se presentan con el uso de acetaminofén a dosis superiores a 4000 miligramos por día y con frecuencia involucra más de un producto que contenga acetaminofén. El consumo excesivo de acetaminofén puede ser intencional para provocar autolesión, o involuntario en pacientes que intentan obtener mayor alivio del dolor e inconscientemente toman otros productos que contienen acetaminofén.
El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en pacientes con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén.
Indicar al paciente que verifique las palabras acetaminofén o APAP en las etiquetas del empaque y que no utilice más de un producto que contenga acetaminofén. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si ingirieron más de 4000 miligramos de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones dérmicas graves:
Excepcionalmente, el acetaminofén puede provocar reacciones dérmicas graves como pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser mortales. Los pacientes deben recibir información acerca de los signos de reacciones dérmicas severas y suspender el medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad/anafilaxis:
Existen informes posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxis con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyen edema de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción, prurito y vómito. Se presentaron informes infrecuentes de anafilaxis potencialmente mortal que requirió atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes sobre suspender Las tabletas de oxicodona y

acetaminofén USP inmediatamente y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescribir tabletas de oxicodona y acetaminofén USP en pacientes con alergia al acetaminofén.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves con el uso de Las tabletas de oxicodona y acetaminofén incluyen depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión y choque.
Las reacciones adversas no graves observadas con mayor frecuencia incluyen aturdimiento, mareo, somnolencia o sedación, náuseas y vómito. Estos efectos parecen ser más notorios en pacientes ambulatorios que no ambulatorios y algunas de estas reacciones adversas se pueden atenuar si los pacientes se recuestan. Otras reacciones adversas incluyen euforia, disforia, estreñimiento y prurito.
Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: erupciones cutáneas, reacciones dérmicas eritematosas, urticariales. Las reacciones hematológicas pueden incluir: trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica. Se han asociado igualmente escasos aislados de agranulocitosis con el uso de acetaminofén. A dosis altas, el efecto adverso más grave es una necrosis hepática potencialmente fatal, dependiente de la dosis. También se puede presentar necrosis tubular aguda y coma hipoglucémico.
Otras reacciones adversas obtenidas de experiencias después de la comercialización con tabletas de oxicodona y acetaminofén se listan de acuerdo al sistema orgánico y en orden decreciente de gravedad y/o frecuencia, de la siguiente manera:
Cuerpo en conjunto
Reacción anafilactoide, reacción alérgica, malestar, astenia, fatiga, dolor torácico, fiebre, hipotermia, sed, cefalea, aumento de la sudoración, sobredosis accidental, sobredosis intencional.
Cardiovascular
Hipotensión, hipertensión, taquicardia, hipotensión ortostática, bradicardia, palpitaciones, arritmias.
Sistema nervioso central y periférico
Estupor, temblor, parestesia, hipoestesia, letargia, convulsiones, ansiedad, discapacidad mental, agitación, edema cerebral, confusión, mareo.
Fluidos y electrolitos
Deshidratación, hipercalemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.
Gastrointestinal
Dispepsia, alteraciones del gusto, dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de la sudoración, diarrea, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, pancreatitis, obstrucción intestinal, íleo.
Hepático
Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, incremento en la bilirrubina, hepatitis, falla hepática, ictericia, hepatotoxicidad, trastorno hepático.

Audición y vestibular
Pérdida auditiva, tinnitus.
Hematológico
Trombocitopenia.
Hipersensibilidad
Anafilaxis aguda, angioedema, asma, broncospasmo, edema laríngeo, urticaria, reacción anafilactoide.
Metabólico y nutricional
Hipoglicemia, hiperglicemia, acidosis, alcalosis.
Musculo esquelético
Mialgia, rabdomiolisis.
Ocular
Miosis, trastornos visuales, ojo rojo.
Psiquiátrico
Farmacodependencia, abuso de drogas, insomnio, confusión, ansiedad, agitación, disminución del nivel de conciencia, nerviosismo, alucinación, somnolencia, depresión, suicidio.
Sistema respiratorio
Broncoespasmo, disnea, hiperpnea, edema pulmonar, taquipnea, aspiración, hipoventilación, edema laríngeo.
Piel y anexos
Eritema, urticaria, erupción, enrojecimiento.
Urogenital
Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia y falla renal, retención urinaria

Interacciones:

Interacciones con otros depresores del SNC:

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hiponóticos-sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.
Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas
Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.
Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio

Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.
Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático
Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física:

La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides.
La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

En general, los opioides no debe ser suspendidos en forma abrupta

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis se debe ajustar de acuerdo a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Puede ser necesario ocasionalmente exceder la dosis usual recomendada, en los casos de dolor más severo en aquellos pacientes que se vuelvan tolerantes al efecto analgésico de los opioides.
Si el dolor es constante, los analgésicos opioides deben darse a intervalos regulares en un esquema continuo.

Las tabletas de oxicodona y acetaminofen se toman por vía oral.

La dosis diaria total de acetaminofén no debe exceder los 4 gramos.

Concentración	Dosis habitual en el adulto	Dosis Máxima diaria

Tabletas de oxicodona y acetaminofén 5 mg/325 mg	1 tableta cada 6 horas de acuerdo al dolor	12 tabletas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica-Control especial

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
-Inserto versión Rev 11/2015

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

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325mg, oxicodona 5mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Las tabletas de oxicodona y acetaminofén están indicadas para el alivio de dolor moderado a moderadamente grave.

Contraindicaciones: No se deben administrar tabletas de oxicodona y acetaminofén a pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, acetaminofén o cualquier otro componente de este producto, a los salicilatos u otros AINES.
Oxicodona está contraindicada en cualquier situación donde los opioides se encuentren contraindicados, incluidos aquellos pacientes con depresión respiratoria importante (en entornos no vigilados o sin equipo de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia. Oxicodona está contraindicada en el contexto de íleo paralítico sospechado o conocido. Embarazo. Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:
Los analgésicos opioides deben utilizarse con precaución cuando se combinan con fármacos depresores del SNC y debe reservarse para casos donde los

beneficios de la analgesia con opioides sobrepasen los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural.
Afecciones abdominales agudas – La administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén o de otros opioides puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas.
Las tabletas de oxicodona y acetaminofén deben darse con precaución a pacientes con depresión del SNC, pacientes de edad avanzada o debilitados, pacientes con insuficiencia grave de la función hepática, pulmonar o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática, estrechez uretral, alcoholismo agudo, delírium trémens, cifoescolioisis con depresión respiratoria, mixedema y psicosis tóxica.
Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Oxicodona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y todos los opioides pueden inducir o agravar convulsiones en algunos escenarios clínicos.
Se han informado reacciones anafilácticas tras la administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén, en pacientes con hipersensibilidad conocida a codeína, un compuesto con una estructura similar a la morfina y oxicodona. Se desconoce la frecuencia de esta posible sensibilidad cruzada.

Interacciones con otros depresores del SNC:
Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hiponóticos-sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas
Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio
Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático
Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física
La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides.

La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

En general, los opioides no deben ser suspendidos en forma abrupta

Advertencias:

Hepatotoxicidad:
Acetaminofén se ha vinculado a casos de insuficiencia hepática aguda, que ocasionalmente pueden llevar a trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesión hepática se presentan con el uso de acetaminofén a dosis superiores a 4000 miligramos por día y con frecuencia involucra más de un producto que contenga acetaminofén. El consumo excesivo de acetaminofén puede ser intencional para provocar autolesión, o involuntario en pacientes que intentan obtener mayor alivio del dolor e inconscientemente toman otros productos que contienen acetaminofén.
El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en pacientes con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén.
Indicar al paciente que verifique las palabras acetaminofén o APAP en las etiquetas del empaque y que no utilice más de un producto que contenga acetaminofén. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si ingirieron más de 4000 miligramos de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones dérmicas graves:
Excepcionalmente, el acetaminofén puede provocar reacciones dérmicas graves como pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser mortales. Los pacientes deben recibir información acerca de los signos de reacciones dérmicas severas y suspender el medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad/anafilaxis:
Existen informes posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxis con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyen edema de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción, prurito y vómito. Se presentaron informes infrecuentes de anafilaxis potencialmente mortal que requirió atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes sobre suspender Las tabletas de oxicodona y acetaminofén USP inmediatamente y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescribir tabletas de oxicodona y acetaminofén USP en pacientes con alergia al acetaminofén.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves con el uso de Las tabletas de oxicodona y acetaminofén incluyen depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión y choque.
Las reacciones adversas no graves observadas con mayor frecuencia incluyen aturdimiento, mareo, somnolencia o sedación, náuseas y vómito. Estos efectos parecen ser más notorios en pacientes ambulatorios que no ambulatorios y algunas de estas reacciones adversas se pueden atenuar si los pacientes se recuestan. Otras reacciones adversas incluyen euforia, disforia, estreñimiento y prurito.
Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: erupciones cutáneas, reacciones dérmicas eritematosas, urticariales. Las reacciones hematológicas pueden incluir: trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica. Se han asociado igualmente escasos aislados de agranulocitosis con el uso de acetaminofén. A dosis altas, el efecto adverso más grave es una necrosis hepática potencialmente fatal, dependiente de la dosis. También se puede presentar necrosis tubular aguda y coma hipoglucémico.
Otras reacciones adversas obtenidas de experiencias después de la comercialización con tabletas de oxicodona y acetaminofén se listan de acuerdo al sistema orgánico y en orden decreciente de gravedad y/o frecuencia, de la siguiente manera:
Cuerpo en conjunto

Reacción anafilactoide, reacción alérgica, malestar, astenia, fatiga, dolor torácico, fiebre, hipotermia, sed, cefalea, aumento de la sudoración, sobredosis accidental, sobredosis intencional.
Cardiovascular
Hipotensión, hipertensión, taquicardia, hipotensión ortostática, bradicardia, palpitaciones, arritmias.
Sistema nervioso central y periférico
Estupor, temblor, parestesia, hipoestesia, letargia, convulsiones, ansiedad, discapacidad mental, agitación, edema cerebral, confusión, mareo.
Fluidos y electrolitos
Deshidratación, hipercalemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.
Gastrointestinal
Dispepsia, alteraciones del gusto, dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de la sudoración, diarrea, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, pancreatitis, obstrucción intestinal, íleo.
Hepático
Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, incremento en la bilirrubina, hepatitis, falla hepática, ictericia, hepatotoxicidad, trastorno hepático.
Audición y vestibular
Pérdida auditiva, tinnitus.
Hematológico
Trombocitopenia.
Hipersensibilidad
Anafilaxis aguda, angioedema, asma, broncospasmo, edema laríngeo, urticaria, reacción anafilactoide.
Metabólico y nutricional
Hipoglicemia, hiperglicemia, acidosis, alcalosis.
Musculo esquelético
Mialgia, rabdomiolisis.
Ocular
Miosis, trastornos visuales, ojo rojo.
Psiquiátrico
Farmacodependencia, abuso de drogas, insomnio, confusión, ansiedad, agitación, disminución del nivel de conciencia, nerviosismo, alucinación, somnolencia, depresión, suicidio.
Sistema respiratorio
Broncoespasmo, disnea, hiperpnea, edema pulmonar, taquipnea, aspiración, hipoventilación, edema laríngeo.
Piel y anexos
Eritema, urticaria, erupción, enrojecimiento.
Urogenital
Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia y falla renal, retención urinaria

Interacciones:

Interacciones con otros depresores del SNC:

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hiponóticos-sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.
Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas
Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.
Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio
Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.
Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático
Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física:

La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides.
La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos

abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

En general, los opioides no debe ser suspendidos en forma abrupta

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis se debe ajustar de acuerdo a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Puede ser necesario ocasionalmente exceder la dosis usual recomendada, en los casos de dolor más severo en aquellos pacientes que se vuelvan tolerantes al efecto analgésico de los opioides.
Si el dolor es constante, los analgésicos opioides deben darse a intervalos regulares en un esquema continuo.

Las tabletas de oxicodona y acetaminofen se toman por vía oral.

La dosis diaria total de acetaminofén no debe exceder los 4 gramos.

Concentración	Dosis habitual en el adulto	Dosis Máxima diaria
Tabletas de oxicodona y acetaminofén 5 mg/325 mg	1 tableta cada 6 horas de acuerdo al dolor	8 tabletas

Vía de Administración:Oral

Condición de Venta:Venta con fórmula médica-Control especial

Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N20

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la anterior posología.

3.1.5.9. INMUKEM

Expediente : 20109204
Radicado : 2016061573
Fecha : 10/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene micofenolato de mofetilo 200 mg

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir a suspensión

Indicaciones: El micofenolato de mofetilo está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo deberá utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones: Se han observado reacciones alérgicas a micofenolato de mofetilo; por lo tanto, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad Embriofetal:

El micofenolato de mofetil (MMF) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de MMF durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente en el oído externo y otras anormalidades faciales incluyendo labio y paladar leporino y anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñón.

Prevención de la exposición en embarazo y planeación:

Las mujeres con potencial reproductivo deberán estar conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deberán ser orientadas sobre la prevención y planificación del embarazo y la recomendación de pruebas de embarazo y métodos de anticoncepción.

Linfoma y Malignidad:

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con combinación de medicamentos, incluyendo micofenolato de mofetilo, como parte de un régimen inmunosupresor están en mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz UV deberá limitarse mediante el uso de ropa protectora y utilizar un protector solar con un factor de protección alto.

Se desarrollaron enfermedades linfo-proliferativas o linfomas en el 0,4% al 1% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g) con otros agentes

inmunosupresores en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardiaco y hepático.

En los pacientes pediátricos, no se han observado otros tumores malignos, además del trastorno linfoproliferativo (2/148 pacientes).

Combinación con otros agentes Inmunosupresores:

El micofenolato de mofetilo se ha administrado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: la globulina antitimocítica (ATGAM®), OKT3 (Orthoclone OKT3), ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®) y corticosteroides. No se ha determinado la eficacia y seguridad de la utilización de micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Infecciones Graves:

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y víricas nuevas o reactivadas, incluyendo infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden conllevar a graves resultados, incluyendo resultados fatales. Debido al peligro de supresión excesiva del sistema inmunológico que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la combinación de la terapia inmunosupresora debe utilizarse con precaución.

Infecciones Virales Nuevas o Reactivadas:

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociada al virus JC, infecciones de citomegalovirus (CMV), la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HVC) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo el micofenolato de mofetilo. La reducción de la inmunosupresión se debe considerar para los pacientes que presenten evidencia de infecciones víricas nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la reducción de la inmunosupresión representa para el funcionamiento del aloinjerto.

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), especialmente debido a la infección del virus BK, se asocia con resultados graves, como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de NAP.

LMP, que a veces es mortal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas, y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico

diferencial de pacientes que reportaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

El riesgo de la viremia por CMV y la enfermedad por CMV es más alta entre los receptores de trasplante seronegativos para CMV en el momento del trasplante que reciben un injerto de un donante CMV seropositivos. Los enfoques terapéuticos para la limitación de la enfermedad por CMV existen y deben ser proporcionados de manera rutinaria. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV.

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBV o HCV. Se recomienda monitorear a los pacientes infectados con hepatitis B o C en busca de signos clínicos y de laboratorio de infecciones activas de HBV o HCV.

Neutropenia:

La neutropenia grave [recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <0,5 x 103/mcl] se desarrolló en un máximo de 2,0% de los pacientes sometidos a trasplante renal, hasta el 2,8% de trasplantados cardiacos, y hasta el 3,6% de trasplantados hepáticos que recibían 3 g diarios de micofenolato de mofetilo. Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados para la neutropenia. El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con micofenolato de mofetilo en sí mismo, medicaciones concomitantes, infecciones virales, o alguna combinación de estas causas.

Si se desarrolla neutropenia (RAN <1,3 x 103/mcl), la dosificación con micofenolato de mofetilo debe ser interrumpida o reducir la dosis, realizar las pruebas de diagnóstico adecuados, y manejar al paciente adecuadamente. La neutropenia se ha observado con mayor frecuencia en el período comprendido entre 31 y 180 días después del trasplante en pacientes tratados para la prevención del rechazo renal, cardiaco y hepático.

Se les debe indicar a los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo que reporten inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR):

Los casos de aplasia pura de células rojas (APCR) han sido reportados en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo por los cuales el micofenolato de mofetilo provoca APCR es desconocida; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión también son desconocidos.
En algunos casos, APCR resultó ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento de micofenolato de mofetilo. En los pacientes

trasplantados, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede colocar el injerto en riesgo.

Embarazo:
Las mujeres con potencial reproductivo deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre del embarazo y de las malformaciones congénitas, además, deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

La planificación del embarazo:

Para las pacientes que están considerando el embarazo, se deberán considerar los inmunosupresores alternativos con menor potencial de toxicidad embriofetal. Los riesgos y beneficios de micofenolato de mofetil se deben discutir con la paciente.

Desórdenes Gastrointestinales:

La hemorragia gastrointestinal (que requiere hospitalización) se ha observado en aproximadamente 3% de los pacientes con trasplante renal, en 1,7% de trasplantados cardiacos, y en 5,4% de los pacientes con trasplante hepático tratados con 3 g de micofenolato de mofetilo diarios. En los pacientes pediátricos con trasplante renal, fueron observados 5/148 casos de hemorragia gastrointestinal (que requirieron hospitalización).

Pocas veces se han observado perforaciones gastrointestinales. La mayoría de los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo también recibían otros medicamentos conocidos por estar asociados con estas complicaciones. Los pacientes con úlcera péptica activa fueron excluidos de la inscripción en los estudios con micofenolato de mofetilo. Dado que el micofenolato de mofetilo se ha asociado con una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones del tracto gastrointestinal, hemorragia y perforación, el micofenolato de mofetilo se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

Los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (TFG <25 ml/min/1,73 m2) que han recibido dosis únicas de micofenolato de mofetilo mostraron mayor plasma de MPA y AUCs del MPA con respecto a sujetos con menor grado de insuficiencia renal o voluntarios sanos normales. No hay datos disponibles en la seguridad de la exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. Las dosis de micofenolato de mofetilo mayores de 1 g dos veces al día administrados a pacientes con trasplante renal debe ser evitado y deben ser cuidadosos.

No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave. El micofenolato de mofetilo puede ser utilizado en pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica

grave si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En pacientes con la función renal retardada del injerto después del trasplante, la media de AUC del MPA 0-12 h fue comparable, pero AUC del MPAG 0-12 h fue de 2 veces a 3 veces mayor, en comparación con la observada en pacientes de post trasplante sin función renal del injerto retardada. En los tres estudios controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardiaco:

En los pacientes con trasplante cardíaco, la incidencia total de infecciones oportunistas fue aproximadamente 10% mayor en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que en los que recibieron tratamiento con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un exceso de mortalidad debido a la infección/sepsis entre los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

Hubo más infecciones de virus del herpes (H. simplex, H. zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con micofenolato de mofetilo en comparación con aquellos tratados con azatioprina.

Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de micofenolato de mofetilo incluyen diarrea, leucopenia, sepsia, vomito, y hay evidencia de una frecuencia más alta de cierto tipo de infecciones, por ejemplo infección oportunista. Se ha mostrado que el perfil de eventos adversos asociados con la administración de micofenolato de mofetilo intravenoso es similar al observado luego de la administración de tipos orales de dosis de micofenolato de mofetilo.

Micofenolato de mofetilo oral:

La incidencia de eventos adversos por micofenolato de mofetilo fue determinada en pruebas aleatorias, comparativas, de doble ciego en la prevención del rechazo en pacientes de trasplante renal (2 pruebas activas, 1 placebo de control), cardiaco (1 prueba activa controlada), y hepática (1 prueba activa comprobada).

Geriatría:

Los pacientes mayores (≥ 65 años), particularmente aquellos que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor, pueden estar en riesgo mayor riesgo de contraer ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos de citomegalovirus [CMV]) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con pacientes más jóvenes.
Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardiaco (1 prueba, y hepático (1 prueba).
Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardiacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

Los estudios de interacción de otros medicamentos con el micofenolato de mofetilo se han adelantado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, contraconceptivos orales, sevelamer, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacina, y metronidazol. No se han adelantado estudios de interacción con otros medicamentos que pueden ser comúnmente administrados a los pacientes de trasplante renal, cardiaco o hepático. El micofenolato de mofetilo no ha sido administrado concomitantemente con azatiopirina.

Aciclovir:
La coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g) y aciclovir (800 mg) a 12 voluntarios sanos no resultó en un cambio significativo en el AUC del MPA ni en el Cmax. Sin embargo, las AUC del MPAG y del aciclovir plasmáticos crecieron 10.6% y 21.9% respectivamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático se incrementan en presencia de insuficiencia renal, así como las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato de mofetilo y el aciclovir o su prodroga (eg, valaciclovir) compitan por la secreción tubular, incrementando aún más la concentración de ambos medicamentos.

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio:
La absorción de una dosis única de micofenolato de mofetilo (2 g) decreció cuando se administró a 10 pacientes de artritis reumatoide que también tomaban Maalox® TC (10 ml cuatro veces al día). El Cmax y la AUC (0-24h) del MPA fueron 33% y 17% más bajos, respectivamente, que cuando el micofenolato de mofetilo se administró solo bajo condiciones de ayuno. El micofenolato de mofetilo puede ser administrado a pacientes que también estén tomando antiácidos que contengan hidróxidos de aluminio y magnesio, sin embargo, se recomienda que el micofenolato de mofetilo y el antiácido no se administren simultáneamente.

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs):
Se ha reportado que la coadministración de PPIs (e.g., lansoprazol, pantoprazol) en dosis única a voluntarios sanos, y de múltiples dosis a pacientes de trasplantes que

reciben micofenolato de mofetilo, reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA). Una reducción aproximada de 30 a 70% en el Cmax y de 25% a 35% en el AUC del MPA ha sido observada, posiblemente debido a la baja de la solubilidad del MPA en un pH gástrico mayor. El impacto clínico de la exposición reducida al MPA en el rechazo de órganos no ha sido establecido en pacientes de trasplante que reciben PPIs y micofenolato de mofetilo. Puesto que la relevancia clínica no se ha establecido, los PPIs deben usarse con precaución cuando se coadministren a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina:
Luego de la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato de mofetilo a 12 voluntarios sanos pretratados con 4 g tres veces al día de colestiramina por 4 días, el AUC del MPA decreció aproximadamente 40%. Esta baja es consistente con la interrupción de la recirculación enterohepática que puede ser causada por el enlace del MPAG recirculante con la colestiramina en el intestino. También se anticipa algún grado de recirculación enterohepática luego de la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo con colestiramina u otros agentes que puedan interferir con la recirculación enterohepática.

Ciclosporina:
La farmacocinética de la ciclosporina (Sandimmune®), en dosis de 275 a 415 mg/día no fue afectada por dosis única o múltiples de 1.5 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo en 10 pacientes estables de trasplante renal. La AUC (0-12h) media (±SD) y el Cmax de la ciclosporina luego de 14 días de múltiples dosis de micofenolato de mofetilo fue 3290 (±822) ngh/ml y 753 (±161) ng/ml, respectivamente, comparado con 3245 (±1088) ngh/ml y 700 (±246) ng/ml, respectivamente, una semana antes de la administración de micofenolato de mofetilo . En pacientes de trasplante renal, la exposición media al MPA (AUC 0-12h) fue aproximadamente 30-50% mayor cuando se administró el micofenolato de mofetilo sin la ciclosporina comparado con la administración conjunta de micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Esta interacción se debe a la inhibición de la ciclosporina del transportador de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos 2 (MRP-2) en el tracto biliar, previniendo por lo tanto la excreción del MPAG a la bilis, lo que ocasionaría la recirculación enterohepática del MPA. Esta información debe tomarse en consideración cuando el MMF es usado sin la ciclosporina.

Ganciclovir:
Luego de la administración de una dosis única a 12 pacientes estables de trasplante renal, no se observó ninguna interacción farmacocinética entre el micofenolato de mofetilo (1.5 g) y el ganciclovir (5 mg/kg) intravenoso. Las AUC medias (±SD) y el Cmax (n=10) del ganciclovir fueron 54.3 (±19.0) µgh/ml y 11.5 (±1.8) µg/ml, respectivamente, luego de la coadministración de los dos medicamentos, comparado con 51.0 (±17.0) µgh/ml y 10.6 (±2.0) µg/ml, respectivamente, luego de la administración del ganciclovir

únicamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático incrementan en presencia de insuficiencia renal, como sucede con las concentraciones de ganciclovir, los dos medicamentos competirán por secreción tubular lo que puede incrementar aún más las concentraciones de ambos medicamentos.
Los pacientes con insuficiencia renal a los que se les coadministró el MMF y el ganciclovir o su prodroga (eg, valganciclovir) deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraceptivos orales:
Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraconceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraconceptivos hormonales (eg, píldora de control de maternidad, parche transdérnico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer:
La administración concomitante de sevelamer y micofenolato de mofetilo en pacientes adultos y pediátricos hizo que el Cmax medio del MPA, y la AUC (0-12h) bajaran un 36% y un 26% respectivamente. Estos datos sugieren que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio no deberían administrarse simultáneamente con micofenolato de mofetilo. Alternativamente, se recomienda que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio puedan darse 2 horas después del consumo del micofenolato de mofetilo para minimizar el impacto en la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol:
Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1.5 g) a 12 pacientes hombres voluntarios sanos en el día 8 de una serie de 10 días de 160 mg deTrimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, administrados dos veces al día, no se encontró efecto en la biodisponibilidad del MPA. El AUC medio (±SD) y el Cmax del MPA luego de la administración concomitante fueron 75.2 (±19.8) µgh/ml y 34.0 (±6.6) µg/ml, respectivamente, comparado con 79.2 (±27.9) µgh/ml y 34.2 (±10.7) µg/ml, respectivamente, luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Norfloxacina y metronidazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 g) a 11 pacientes voluntarios sanos en el día 4 de una serie de 5 días de una combinación de norfloxacina y metronidazol, el AUC(0-48h) del MPA promedio se redujo significativamente en 33% comparado con la administración de micofenolato de mofetilo únicamente ($p < 0.05$). Por lo tanto, no se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea dado junto a la combinación de norfloxacina y metronidazol. No hubo efecto significativo en el AUC(0-48h) del MPA promedio cuando el micofenolato de mofetilo fue administrado concomitantemente con norfloxacina o metronidazol por separado. El AUC(0-48h) del MPA (±SD) luego de la coadministración de micofenolato de mofetilo con norfloxacina o metronidazol por separado fue 48.3 (±24) µg·h/ml y 42.7 (±23) µg·h/ml, respectivamente, en comparación con 56.2 (±24) µg·h/ml luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico:
Un total de 64 receptores de trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo recibieron 500 mg dos veces al día de ciprofloxacina oral o 375mg tres veces al día de amoxicilina más ácido clavulánico por 14 o como mínimo 7 días. Aproximadamente el 50% de las reducciones en los valles promedio de las concentraciones de MPA (predosis) desde la línea base (micofenolato de mofetilo únicamente) se observó luego de 3 días de comenzar el consumo de la ciprofloxacina oral o de la amoxicilina más ácido clavulánico. Estas reducciones en los valles de las concentraciones de MPA tendieron a disminuir dentro de 14 días de la terapia antibiótica y cesaron dentro de los 3 días siguientes a la descontinuación de los antibióticos. El mecanismo postulado para esta interacción es una reducción inducida por antibiótico de los organismos entéricos poseedores de glucoronidasa que condujo a un decrecimiento de la recirculación enterohepática de MPA. El cambio en el nivel de los valles puede no representar fielmente la exposición en general al MPA; por lo tanto, la relevancia clínica de estas observaciones no es muy clara.

Rifampina:
En un único caso de paciente de trasplante de corazón-pulmón, luego de la corrección por dosis, se observó una caída del 67% en la exposición al MPA (AUC 0-12h) con administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampina. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo junto con rifampina a menos que los beneficios sean mayores que los riesgos.

Otras interacciones:
El valor medido para el aclaramiento renal del MPAG indica que la remoción ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. En consistencia con esto, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor de la secreción tubular, con micofenolato de mofetilo en monos resultó en un incremento de 3 veces en el AUC del MPAG plasmático y en un incremento de 2 veces en el AUC del MPA plasmático. Por eso, otras drogas de las que se conocen son objeto de secreción tubular renal pueden

competir con el MPAG y por lo tanto elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o del otro medicamento que sufra secreción tubular.
Los medicamentos que alteran la flora intestinal pueden interactuar con el micofenolato de mofetilo al perturbar la recirculación enterohepática. La interferencia en la hidrolisis de MPAG puede llevar a menos MPA disponible para absorción.

Vacunas vivas:
Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes deben ser avisados que las vacunas pueden ser menos efectivas. La vacuna contra la influenza puede ser de valor. Quienes hacen las prescripciones deben referirse a las directrices nacionales para vacunación contra la influenza.

Dosificación y Grupo Etario:

Transplante Renal:

Adultos:

Una dosis de 1 g administrado por vía oral o por vía intravenosa (durante no menos de dos horas) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) es recomendada para pacientes con trasplante renal. Aunque una dosis de 1,5 g fue administrada (dosis diaria de 3 g) dos veces al día en los ensayos clínicos y demostró ser segura y eficaz, no se pudo establecer una ventaja de eficacia para pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g/día de micofenolato de mofetilo demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Pediátricos (3 meses a 18 años de edad):

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo suspensión oral es de 600 mg/m2 administrada dos veces al día (hasta la dosis máxima diaria de 2 g/10 ml de suspensión oral). Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 m2 a 1,5 m2 se pueden dosificar con cápsulas de micofenolato de mofetilo en una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). Los pacientes con una superficie corporal> 1,5 m2 se pueden dosificar con cápsulas o tabletas de micofenolato de mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g dosis diaria).

Trasplante Cardiaco:

Adultos

Una dosis de 1,5 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día por vía oral (dosis diaria de 3 g) es recomendado en pacientes adultos con trasplante cardiaco.

Trasplante Hepático:

Adultos:

Una dosis de 1 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante no menos de dos horas) o 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) es recomendada para pacientes adultos con trasplante hepático.

La dosis oral inicial de micofenolato de mofetilo deberá administrarse tan pronto como sea posible después del trasplante renal, cardiaco o hepático. Los alimentos no tienen efecto sobre el AUC del MPA, pero se ha demostrado que disminuye la Cmax del MPA en un 40%. Por lo tanto, se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea administrado con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal estable, si es necesario, micofenolato de mofetilo puede ser administrado con alimentos.

Se les deberá indicar a los pacientes tomar una dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, excepto si está cerca de la dosis siguiente, y luego continuar tomando el micofenolato de mofetilo en los horarios habituales. Nota: Si es necesario, micofenolato de mofetilo suspensión oral puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica con un tamaño mínimo de 8 French (mínimo 1,7 mm de diámetro interior).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con enfermedad renal grave del parénquima hepático. Sin embargo, no se sabe si son necesarios ajustes de la dosis para la enfermedad hepática con otras etiologías. No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Geriátricos:

La dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal, 1,5 g dos veces al día para pacientes con trasplante cardiaco, y 1 g dos veces al día administrados por vía intravenosa o 1,5 g dos veces al día administrado por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es apropiado para pacientes de edad avanzada.

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
-Inserto radicado bajo número 2016061573

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

3.1.5.10. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE

Expediente : 20108651
Radicado : 2016055355
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Juste S.A.Q.F
Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:
• en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.

• en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
• en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia.Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringities	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad[)], insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio[)], ideación suicida, alteraciones psicóticas[)],	Suicidio completado, trastornos de la personalidad,

			comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	pensamiento anormal.
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia), alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
Trastornos oculares	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
Trastornos del oído y del laberinto	---	Vértigo	---	---
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	Tos	---	---
Trastornos gastrointestinales	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	Rash	Alopecia), eczema, prurito	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	---	Astenia/fatiga	---	---
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.
En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y europsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento,medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000

mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140-\text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 para mujeres)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1{,}73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m^2)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día

Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis (1)	---	500 a 1.000 mg una vez al día (2)

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm) x ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m^2)	Dosis y frecuencia (1)	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces

		veces al día	al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día (2) (4)	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (3) (5)

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres
(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam
(4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m^2.

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola 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 farmacéuticapara el producto de la referencia:

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

3.1.5.11. IBUPROFENO 5%

Expediente : 20109802
Radicado : 2016067734
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol
Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g de producto contienen 5g de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución en aerosol

Indicaciones: Tratamiento sintomático para adultos y niños en traumatismo leve: esguinces y hematomas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los Aines o a cualquiera de sus componentes.
- Descontinuar en caso de irritación.
- No aplicar en los ojos, mucosas o heridas abiertas.
- No aplicar cuando exista broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales o edema angioneurotico.
- No aplicar cuando exista ulcera péptica, sangrado gastrointestinal o enfermedad acido péptica.
- No aplicar cuando exista disfunción hepática severa.

Precauciones y Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja.

- Evitar el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) debido a que incrementa el riesgo de ulcera y sus complicaciones.

Reacciones adversas:

- Efectos relacionados con el método de administración, reacciones de hipersensibilidad cutánea local, incluidos prurito y eritema localizado.
- Reacciones de hipersensibilidad, dermatológica, respiratoria (ataque de asma puede estar relacionado con la reacción alérgica a los Aines).
- Generales, reacciones anafilácticas.
- Efectos sistémicos de los AINES

Interacciones:

Debido a la baja exposición sistémica de la solución durante los usos normales, las interacciones medicinales son reportadas cuando es tomado de manera oral únicamente.

Entre la interacciones asociadas se encuentran Antineoplasicos, Aspirina, Medicamentos reguladores de la grasa, Relajantes musculares.

Dosificación y Grupo Etario:

1 aplicación 3 veces al día.

Vía de Administración: Tópica

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 con la siguiente información:

Composición: Cada 100 g de producto contienen 5g de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución en aerosol

Indicaciones: Tratamiento sintomático para adultos y niños en traumatismo leve: esguinces y hematomas.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los Aines o a cualquiera de sus componentes.**
- **Descontinuar en caso de irritación.**
- **No aplicar en los ojos, mucosas o heridas abiertas.**
- **No aplicar cuando exista broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales o edema angioneurotico.**
- **No aplicar cuando exista ulcera péptica, sangrado gastrointestinal o enfermedad acido péptica.**
- **No aplicar cuando exista disfunción hepática severa.**

Precauciones y Advertencias:

- **Tercer trimestre de embarazo y lactancia.**
- **Insuficiencia renal grave.**
- **Insuficiencia hepática moderada.**
- **Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja.**
- **Evitar el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) debido a que incrementa el riesgo de ulcera y sus complicaciones.**

Reacciones adversas:

- **Efectos relacionados con el método de administración, reacciones de hipersensibilidad cutánea local, incluidos prurito y eritema localizado.**
- **Reacciones de hipersensibilidad, dermatológica, respiratoria (ataque de asma puede estar relacionado con la reacción alérgica a los Aines).**
- **Generales, reacciones anafilácticas.**
- **Efectos sistémicos de los AINES**

Interacciones:

Debido a la baja exposición sistémica de la solución durante los usos normales, las interacciones medicinales son reportadas cuando es tomado de manera oral únicamente.

Entre la interacciones asociadas se encuentran Antineoplasicos, Aspirina, Medicamentos reguladores de la grasa, Relajantes musculares.

Dosificación y Grupo Etario:

1 aplicación 3 veces al día.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. ENTEROSGEL

Expediente : 20103867
Radicado : 2015169877
Fecha : 01/06/2016
Interesado : Eurolife S.A.S.
Fabricante : Bioline Products S.R.O.

Composición:

Cada 100 g de gel contienen polimetilsiloxano polihidrato 70 g.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Como medio de desintoxicación para:
Toxicidad aguda y crónica de diversas etiología;
Intoxicación aguda por sustancias fuertes y tóxicas, incluyendo drogas y alcohol, alcaloides, sales de metales pesados.
Infecciones intestinales agudas de cualquier etiología en la terapia compleja (infecciones tóxicas, salmonelosis, disentería, síndrome de diarrea de etiología no infecciosa, disbacteriosis.
Enfermedades purulentas y sépticas acompañadas de intoxicación severa, en la terapia compleja, alergias por alimentos y medicamentos,
Hiperbilirrubinemia (hepatitis viral) y hiperazotemia (insuficiencia renal chonic),
Profilaxis de la intoxicación crónica en los trabajadores de la industria de sustancias peligrosas (exposición profesional a agentes químicos politropicos, xenobioticos, radionucleidos incorporados, compuestos de plomo, mercurio, arsénico, aceite, disolventes orgánicos, óxidos de nitrógeno, carbono, fluoruros, sales de metales pesados).

Contraindicaciones: No se conocen

Precauciones y Advertencias:

Primer trimestre del embarazo. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento.

Reacciones adversas: No se conocen

Interacciones: No se conocen

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Tomar 22,5 g (1,5 cucharada) tres veces al día.

Niños de 5 a 14 años: Tomar 15 g (1 cucharada) 3 veces al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004590, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.6.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información allegada abarca un amplio rango de patologías serias que van mucho más allá del uso propuesto como "desintoxicante" sin un sustento clínico adecuado.
Adicionalmente, la Sala considera que los estudios allegados tienen en general deficiencias metodológicas en cuanto a comparadores, casuística, diseño, entre otras.

3.1.6.2. SYNKALOR

Expediente : 20110641
Radicado : 2016076640
Fecha : 09/06/2016

Interesado : Lafrancol S.A.S
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta de la presentación de Synkalor contiene paroxetina mesilato 9.7 mg, equivalente a paroxetina base 7.5 mg.

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. Synkalor 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 Synkalor. El tratamiento con Synkalor tampoco debe administrase en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptofano o triptanos)

Precauciones y Advertencias:

Synkalor 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 Synkalor (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalor no es una terapia de origen hormonal.

Synkalor 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 Synkalor.

Synkalor no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalor, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.

Paroxetina es el principio activo de Synkalor. 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 Synkalor (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de

Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalor, 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. Synkalor 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. Synkalor 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. Synkalor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.

Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalor (> 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 Synkalor en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.

Efectos sobre el estadío de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalor (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkalor afecte el estado de conciencia de las usuarias.

Epilepsia y convulsiones: Synkalor 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 Synkalor (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkalor, 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 Synkalor, 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 Synkalor en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha 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 Synkalor 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 estadío mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalor 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 Synkalor (> 12.5 mg/día). Synkalor 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^2), 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^2), 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): Nauseas

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 resequedad 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 Synkalor 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 Synkalor 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 Synkalor, antes de que hayan trascurrido 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 Synkalor.

Paroxetina, el principio activo de Synkalor, 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, denominado 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 Synkalor al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalor, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etáreo: 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 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
-Información para prescribir allegada bajo número 2016076640

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuanta que corresponde a revisiones generales de la literatura y estudios sin comparador activo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar estudios clínicos comparativos con medicamentos de indicación similar, que permitan evidenciar la seguridad y eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta.

3.1.6.3. BETAMETASONA 1,0 mg COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

Expediente : 20110942
Radicado : 2016080250
Fecha : 16/06/2016
Interesado : Farmalux S.A.S.
Fabricante : Genetic_Spa

Composición: Betametasona fosfato disodico 1,316 mg equivalente a betametasona 1,0 mg

Indicaciones:

- asma bronquial;
- alergias graves;
- artritis reumatoide;
- colagenopatías;
- dermatosis inflamatorias;
- neoplasias, en especial las del tejido linfático (patologías hemolinfáticas malignas agudas y crónicas, morbo de Hodgkin);
- síndrome nefrótico;
- colitis ulcerosa;
- ileítis segmentaria (síndrome de Crohn);
- pénfigo;
- sarcoidosis (en especial hipercalcemia);
- carditis reumática;
- espondilitis anquilosante;
- hemopatías discrásicas, como la anemia hemolítica, agranulocitosis y púrpura trombocitopénica.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas bacterianas o micóticas, en el caso que no venga actuada una terapia antiinfecciosa especifica.
- Tuberculosis.
- La inmunización con virus atenuados (otros procesos de inmunización no deben llevarse a cabo en pacientes que reciben glucocorticoides, especialmente en dosis altas, debido al riesgo posible de complicaciones neurológicas y respuesta de anticuerpos insuficientes).

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes tratados con glucocorticoides, sujetos a particulares condiciones de estrés, es indispensable un ajuste de la dosis, en relación con la magnitud de la condición estresante.
Un estado de insuficiencia suprarrenal secundaria, inducido por los glucocorticoides, se puede minimizar reduciendo gradualmente la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede permanecer hasta un año después de la interrupción de la terapia. Por esta razón en cualquier situación de estrés que se manifieste durante este periodo, la terapia hormonal debe ser reanudada.

Los glucocorticoides pueden enmascarar algunos signos de infección y durante su uso se pueden producir infecciones intercurrentes debido a la disminución de las defensas del sistema inmunitario. En estos casos hay que considerar siempre la posibilidad de establecer una terapia antibiótica apropiada.

El uso de glucocorticoides durante una tuberculosis activa va limitado a los casos de enfermedad fulminante o diseminada, en los cuales deben ser combinados con una terapia antituberculosa.

Si los glucocorticoides vienen suministrados en pacientes con tuberculosis latente o con resultado positivo a la prueba de la tuberculina, es necesaria una observación cuidadosa durante la terapia, ya que se puede presentar una reactivación de la enfermedad.
Debido a que durante la terapia con glucocorticoides la secreción de mineralocorticoides puede ser comprometida, es necesario evaluar la necesidad de suministrar los glucocorticoides en combinación con cloruro de sodio y/o un mineralocorticoide.
Debido a la posibilidad de retención de líquidos, durante la terapia con glucocorticoides, se debe prestar particular atención a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
Durante tratamientos prolongados y con dosis altas, si se produjera una alteración del equilibrio electrolítico, es apropiado ajustar el aporte de sodio y de potasio.
Todos los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio.
Debido al posible balance en negativo del nitrógeno, en los tratamientos de largo periodo se debe aumentar la ración de proteínas de manera apropiada.

La terapia con corticoesteroides puede empeorar la diabetes mellitus, la osteoporosis, la hipertensión, el glaucoma y la epilepsia.
Durante la terapia se pueden manifestar alteraciones psíquicas de varios tipos: euforia, insomnio, cambios de humor o de personalidad, depresión grave o se pueden presentar síntomas de psicosis.
Una inestabilidad emocional preexistente o tendencias psicóticas pueden agravarse por los glucocorticoides.

Particular atención se debe tener en casos de haber padecido de miopatía inducida por esteroides y en casos de úlcera péptica.
En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles sanguíneos de los corticoesteroides pueden verse aumentados, como es el caso con otros fármacos que se metabolizan en el hígado.
En pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis hepática la respuesta a los glucocorticoides puede verse aumentada.
Se recomienda precaución en pacientes con herpes simple ocular, debido a que es posible perforación de la córnea.
En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación del ácido acetilsalicílico con los glucocorticoides.
Los glucocorticoides se deben utilizar con precaución en los siguientes casos:
colitis ulcerativa inespecífica con peligro de perforación, abscesos e infecciones piógenas en general, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis, miastenia grave.

Atención:

No utilizar el medicamento después de su fecha de expiración.
Tener el medicamento lejos del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias para pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la terapia, especialmente si se prolonga, debe planificarse en vista de la mayor incidencia de los efectos secundarios tales como la osteoporosis, el empeoramiento de diabetes, hipertensión, aumento de la susceptibilidad a la infección, reducción cutánea.

Precauciones y advertencias para la población pediátrica:

En los recién nacidos el medicamento debe ser administrado en casos de verdadera necesidad, bajo la supervisión directa de un médico.
Los niños y adolescentes sometidos a terapia con corticoesteroides prolongada deben ser monitorizados cuidadosamente en términos de crecimiento y desarrollo. El tratamiento debe limitarse a la dosis mínima y por el período de tiempo lo más corto posible. Se debe evaluar la posibilidad de tomar una sola dosis en días alternos con el fin de reducir al mínimo la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y los retrasos en el crecimiento.
En el curso de la terapia con glucocorticoides inhalados se pueden presentar efectos secundarios sistémicos, particularmente cuando se prescriben dosis elevadas durante periodos prolongados, cuando el medicamento es inhalado estos efectos son menos probables en comparación con el tratamiento oral. Por esta razón es importante que la

dosis de corticoesteroides inhalados sea la más baja posible que permita mantener un control eficaz del asma.

Advertencias especiales:

Mujeres embarazadas o mujeres en período de lactancia:

Las mujeres embarazadas y durante la lactancia, antes de tomar cualquier tipo de medicamento, deben siempre consultar a su médico o farmacéutico. Los corticoesteroides son secretados en la leche materna, por eso el medicamento debe ser administrado en los casos de efectiva necesidad y con cuidadoso control médico.

Efectos sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas:

Aunque no hay efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria durante terapia con prednisona, el uso de corticoesteroides ha sido asociado con trastornos psicóticos, cognitivos y del estado de ánimo.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes de Betametasona comprimidos 1,0 mg:

Los comprimidos contienen benzoato de sodio que puede ser un irritante ligero de la piel, los ojos o las mucosas, cuando el medicamento viene administrado por nebulización.

Para los deportistas:

El uso de la droga sin necesidad terapéutica constituye dopaje y puede dar resultado positivo a la prueba de dopaje.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, también la Betametasona puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.
En el curso de la terapia con esteroides, especialmente con tratamientos intensos y prolongados, se pueden experimentar las siguientes reacciones adversas, la frecuencia y la gravedad de estas depende de la dosis y duración del tratamiento.

Enfermedades cardíacas
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

Enfermedades gastrointestinales
- Úlcera péptica.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo

- Cambios en la piel, tales como: retrasos en el proceso de curación, piel delgada y brillante.

Trastornos psiquiátricos

- Inestabilidad mental, hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, trastornos del comportamiento (principalmente en niños).

Enfermedades del sistema nervioso

- Dolor de cabeza, mareos, aumento de la presión intracraneal.

Enfermedades endocrinas

- Irregularidades menstruales, signos de hipercortisolismo, síndrome de Cushing, apariencia Cushingoide;
- La supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, trastornos de crecimiento en los niños;
- Interferir con la función del eje pituitario-adrenal, especialmente en momentos de estrés;
- Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono y la posible manifestación de la diabetes mellitus latente, y el aumento de necesidad de fármacos reductores de la glucosa en los diabéticos.

Enfermedades de los ojos:

- Glaucoma, catarata subcapsular posterior y aumento de la presión intraocular.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente la hipokalemia, a la negativización del balance del nitrógeno.

Enfermedades vasculares:

- Hipertensión.

Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo:

- Reducción de la densidad mineral ósea, osteoporosis, osteonecrosis aséptica, en particular en la cabeza del fémur, miopatías, fragilidad ósea.

El cumplimiento de las instrucciones ilustradas en las precauciones y advertencias reduce el riesgo de reacciones adversas.

Interacciones:

Fármacos antiepilépticos: fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína reducen la efectividad de los esteroides sistémicos, a tal punto que es necesario aumentar la dosis de esteroides.

Fármacos anticoagulantes: los corticoesteroides pueden aumentar o disminuir la acción anticoagulante; por esta razón es necesario controlar las personas que toman contemporáneamente ambos medicamentos: anticoagulantes orales y corticoesteroides. En particular, el uso concomitante de prednisona durante la administración de warfarina, potencia el efecto anticoagulante de este último dando como resultado un aumento de INR.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los corticoesteroides pueden aumentar la incidencia y / o gravedad de la ulceración gastrointestinal y sangrado causado por los AINES. Los corticoesteroides pueden reducir los niveles séricos de salicilato reduciendo la eficiencia de los AINES.

Fármacos anticolinesterásicos: Los esteroides pueden reducir los efectos de los anticolinesterásicos en la miastenia gravis.

Vacunas: Los corticoesteroides disminuyen la respuesta de anticuerpos a las vacunas, aumentando el riesgo de eventos adversos.

Otros
En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación de ácido acetilsalicílico a los glucocorticoides.
El efecto de los esteroides puede ser reducido por la efedrina y la rifampicina.
Los esteroides pueden reducir los efectos de los medios de contraste radiográfico en la colecistografía.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Tratamiento de corta duración:

2-3 comprimidos efervescentes de 1,0 mg al día (equivalente a 2-3 mg por día), reduciendo gradualmente la dosis en relación con la evolución clínica.

La terapia a largo plazo:

En el tratamiento de formas crónicas o subagudas de la enfermedad (colágeno, anemia hemolítica, asma bronquial crónica, síndrome nefrótico, colitis ulcerosa, el pénfigo), después de una terapia inicial por lo general 3-4 tabletas efervescentes de 1,0 mg al día (equivalente a 3-4 mg por día), la dosis se reduce gradualmente hasta la dosis mínima de mantenimiento necesaria a controlar los síntomas.

Mantenimiento:

La dosis de mantenimiento es por lo general de 1-2 mg por día en un adulto de peso promedio.
La dosis de mantenimiento debe ser siempre la menor posible capaz de controlar los síntomas; la reducción de la dosis debe ser hecha siempre gradualmente durante un período de varias semanas o meses en relación con la dosis asumida y con la duración de la terapia.

Población pediátrica:
Los niños suelen tolerar dosis proporcionalmente más altas que las establecidas para los adultos, se recomiendan 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal por día.

Vía de Administración: oral, inhalatoria

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 (Información al paciente) versión 1, Junio 2016
-Resumen de las características del producto radicado bajo número 2016080250

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 así:

Composición: Betametasona fosfato disodico 1,316 mg equivalente a betametasona 1,0 mg

Indicaciones: Terapia corticoide sistémica, útil en:

- **asma bronquial;**
- **alergias graves;**
- **artritis reumatoide;**
- **colagenopatías;**
- **dermatosis inflamatorias;**
- **neoplasias, en especial las del tejido linfático (patologías hemolinfáticas malignas agudas y crónicas, morbo de Hodgkin);**
- **síndrome nefrótico;**
- **colitis ulcerosa;**
- **ileítis segmentaria (síndrome de Crohn);**

- **pénfigo;**
- **sarcoidosis (en especial hipercalcemia);**
- **carditis reumática;**
- **espondilitis anquilosante;**
- **hemopatías discrásicas, como la anemia hemolítica, agranulocitocis y púrpura trombocitopénica.**

Contraindicaciones:
- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.**
- **Infecciones sistémicas bacterianas o micóticas, en el caso que no venga actuada una terapia antiinfecciosa especifica.**
- **Tuberculosis.**
- **La inmunización con virus atenuados (otros procesos de inmunización no deben llevarse a cabo en pacientes que reciben glucocorticoides, especialmente en dosis altas, debido al riesgo posible de complicaciones neurológicas y respuesta de anticuerpos insuficientes).**

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes tratados con glucocorticoides, sujetos a particulares condiciones de estrés, es indispensable un ajuste de la dosis, en relación con la magnitud de la condición estresante.
Un estado de insuficiencia suprarrenal secundaria, inducido por los glucocorticoides, se puede minimizar reduciendo gradualmente la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede permanecer hasta un año después de la interrupción de la terapia. Por esta razón en cualquier situación de estrés que se manifieste durante este periodo, la terapia hormonal debe ser reanudada.

Los glucocorticoides pueden enmascarar algunos signos de infección y durante su uso se pueden producir infecciones intercurrentes debido a la disminución de las defensas del sistema inmunitario. En estos casos hay que considerar siempre la posibilidad de establecer una terapia antibiótica apropiada.

El uso de glucocorticoides durante una tuberculosis activa va limitado a los casos de enfermedad fulminante o diseminada, en los cuales deben ser combinados con una terapia antituberculosa.

Si los glucocorticoides vienen suministrados en pacientes con tuberculosis latente o con resultado positivo a la prueba de la tuberculina, es necesaria una observación cuidadosa durante la terapia, ya que se puede presentar una reactivación de la enfermedad.
Debido a que durante la terapia con glucocorticoides la secreción de mineralocorticoides puede ser comprometida, es necesario evaluar la necesidad

de suministrar los glucocorticoides en combinación con cloruro de sodio y/o un mineralocorticoide.
Debido a la posibilidad de retención de líquidos, durante la terapia con glucocorticoides, se debe prestar particular atención a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
Durante tratamientos prolongados y con dosis altas, si se produjera una alteración del equilibrio electrolítico, es apropiado ajustar el aporte de sodio y de potasio.
Todos los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio.
Debido al posible balance en negativo del nitrógeno, en los tratamientos de largo periodo se debe aumentar la ración de proteínas de manera apropiada.

La terapia con corticoesteroides puede empeorar la diabetes mellitus, la osteoporosis, la hipertensión, el glaucoma y la epilepsia.
Durante la terapia se pueden manifestar alteraciones psíquicas de varios tipos: euforia, insomnio, cambios de humor o de personalidad, depresión grave o se pueden presentar síntomas de psicosis.
Una inestabilidad emocional preexistente o tendencias psicóticas pueden agravarse por los glucocorticoides.
Particular atención se debe tener en casos de haber padecido de miopatía inducida por esteroides y en casos de úlcera péptica.
En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles sanguíneos de los corticoesteroides pueden verse aumentados, como es el caso con otros fármacos que se metabolizan en el hígado.
En pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis hepática la respuesta a los glucocorticoides puede verse aumentada.
Se recomienda precaución en pacientes con herpes simple ocular, debido a que es posible perforación de la córnea.
En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación del ácido acetilsalicílico con los glucocorticoides.
Los glucocorticoides se deben utilizar con precaución en los siguientes casos: colitis ulcerativa inespecífica con peligro de perforación, abscesos e infecciones piógenas en general, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis, miastenia grave.

Atención:

No utilizar el medicamento después de su fecha de expiración.
Tener el medicamento lejos del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias para pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la terapia, especialmente si se prolonga, debe planificarse en vista de la mayor incidencia de los efectos secundarios tales como la osteoporosis, el empeoramiento de diabetes, hipertensión, aumento de la susceptibilidad a la infección, reducción cutánea.

Precauciones y advertencias para la población pediátrica:

En los recién nacidos el medicamento debe ser administrado en casos de verdadera necesidad, bajo la supervisión directa de un médico.
Los niños y adolescentes sometidos a terapia con corticoesteroides prolongada deben ser monitorizados cuidadosamente en términos de crecimiento y desarrollo. El tratamiento debe limitarse a la dosis mínima y por el período de tiempo lo más corto posible. Se debe evaluar la posibilidad de tomar una sola dosis en días alternos con el fin de reducir al mínimo la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y los retrasos en el crecimiento.
En el curso de la terapia con glucocorticoides inhalados se pueden presentar efectos secundarios sistémicos, particularmente cuando se prescriben dosis elevadas durante periodos prolongados, cuando el medicamento es inhalado estos efectos son menos probables en comparación con el tratamiento oral. Por esta razón es importante que la dosis de corticoesteroides inhalados sea la más baja posible que permita mantener un control eficaz del asma.

Advertencias especiales:

Mujeres embarazadas o mujeres en período de lactancia:

Las mujeres embarazadas y durante la lactancia, antes de tomar cualquier tipo de medicamento, deben siempre consultar a su médico o farmacéutico. Los corticoesteroides son secretados en la leche materna, por eso el medicamento debe ser administrado en los casos de efectiva necesidad y con cuidadoso control médico.

Efectos sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas:

Aunque no hay efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria durante terapia con prednisona, el uso de corticoesteroides ha sido asociado con trastornos psicóticos, cognitivos y del estado de ánimo.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes de Betametasona comprimidos 1,0 mg:

Los comprimidos contienen benzoato de sodio que puede ser un irritante ligero de la piel, los ojos o las mucosas, cuando el medicamento viene administrado por nebulización.

Para los deportistas:

El uso de la droga sin necesidad terapéutica constituye dopaje y puede dar resultado positivo a la prueba de dopaje.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, también la Betametasona puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.
En el curso de la terapia con esteroides, especialmente con tratamientos intensos y prolongados, se pueden experimentar las siguientes reacciones adversas, la frecuencia y la gravedad de estas depende de la dosis y duración del tratamiento.

Enfermedades cardíacas
- **Insuficiencia cardíaca congestiva.**

Enfermedades gastrointestinales
- **Úlcera péptica.**

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo
- **Cambios en la piel, tales como: retrasos en el proceso de curación, piel delgada y brillante.**

Trastornos psiquiátricos
- **Inestabilidad mental, hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, trastornos del comportamiento (principalmente en niños).**

Enfermedades del sistema nervioso
- **Dolor de cabeza, mareos, aumento de la presión intracraneal.**

Enfermedades endocrinas
- **Irregularidades menstruales, signos de hipercortisolismo, síndrome de Cushing, apariencia Cushingoide;**
- **La supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, trastornos de crecimiento en los niños;**
- **Interferir con la función del eje pituitario-adrenal, especialmente en momentos de estrés;**
- **Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono y la posible manifestación de la diabetes mellitus latente, y el aumento de necesidad de fármacos reductores de la glucosa en los diabéticos.**

Enfermedades de los ojos:

- **Glaucoma, catarata subcapsular posterior y aumento de la presión intraocular.**

Trastornos del metabolismo y nutrición:

- **Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente la hipokalemia, a la negativización del balance del nitrógeno.**

Enfermedades vasculares:
- **Hipertensión.**

Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo:

- **Reducción de la densidad mineral ósea, osteoporosis, osteonecrosis aséptica, en particular en la cabeza del fémur, miopatías, fragilidad ósea.**

El cumplimiento de las instrucciones ilustradas en las precauciones y advertencias reduce el riesgo de reacciones adversas.

Interacciones:

Fármacos antiepilépticos: fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína reducen la efectividad de los esteroides sistémicos, a tal punto que es necesario aumentar la dosis de esteroides.

Fármacos anticoagulantes: los corticoesteroides pueden aumentar o disminuir la acción anticoagulante; por esta razón es necesario controlar las personas que toman contemporáneamente ambos medicamentos: anticoagulantes orales y corticoesteroides. En particular, el uso concomitante de prednisona durante la administración de warfarina, potencia el efecto anticoagulante de este último dando como resultado un aumento de INR.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los corticoesteroides pueden aumentar la incidencia y / o gravedad de la ulceración gastrointestinal y sangrado causado por los AINES. Los corticoesteroides pueden reducir los niveles séricos de salicilato reduciendo la eficiencia de los AINES.

Fármacos anticolinesterásicos: Los esteroides pueden reducir los efectos de los anticolinesterásicos en la miastenia gravis.

Vacunas: Los corticoesteroides disminuyen la respuesta de anticuerpos a las vacunas, aumentando el riesgo de eventos adversos.

Otros

En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación de ácido acetilsalicílico a los glucocorticoides.
El efecto de los esteroides puede ser reducido por la efedrina y la rifampicina.
Los esteroides pueden reducir los efectos de los medios de contraste radiográfico en la colecistografía.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Tratamiento de corta duración:

2-3 comprimidos efervescentes de 1,0 mg al día (equivalente a 2-3 mg por día), reduciendo gradualmente la dosis en relación con la evolución clínica.

La terapia a largo plazo:

En el tratamiento de formas crónicas o subagudas de la enfermedad (colágeno, anemia hemolítica, asma bronquial crónica, síndrome nefrótico, colitis ulcerosa, el pénfigo), después de una terapia inicial por lo general 3-4 tabletas efervescentes de 1,0 mg al día (equivalente a 3-4 mg por día), la dosis se reduce gradualmente hasta la dosis mínima de mantenimiento necesaria a controlar los síntomas.

Mantenimiento:

La dosis de mantenimiento es por lo general de 1-2 mg por día en un adulto de peso promedio.
La dosis de mantenimiento debe ser siempre la menor posible capaz de controlar los síntomas; la reducción de la dosis debe ser hecha siempre gradualmente durante un período de varias semanas o meses en relación con la dosis asumida y con la duración de la terapia.

Población pediátrica:
Los niños suelen tolerar dosis proporcionalmente más altas que las establecidas para los adultos, se recomiendan 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal por día.

Vía de Administración: oral, inhalatoria

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 9.1.3.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto (Información al paciente) versión 1, Junio 2016.

Adicionalmente la Sala considera que el ineteresado debe ajustar el Resumen de las características del producto a las indicaciones aprobadas.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.4. MEBERIN

Expediente : 20110972
Radicado : 2016080654
Fecha : 16/06/2016
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de loción contienen furoato de mometasona 0.1% y ácido salicílico 1.5%

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones:
Meberin® se indica para el tratamiento de la Psoriasis, el tratamiento tópico se considera de primera línea en casos leves con afectación cutánea o también es común indicarlo como adyuvante en pacientes con compromiso moderado a severo asociado con el tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Contrainidicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la mometasona, ácido salicílico o cualquier otro componente.
- Contraindicado en Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

- Debe evitarse la administración en zonas extensas, especialmente en niños y lactantes. Debido a la mayor proporción entre la superficie cutánea respecto al peso corporal, los niños son más susceptibles que los adultos a la supresión del eje

pituitario hipotalámico y al síndrome de Cushing inducidos por glucocorticoides, no se ha establecido la seguridad de empleo en niños durante más de seis semanas.
- Se debe evitar la supresión repentina del tratamiento, cuando esto ocurre se puede desarrollar un efecto de rebote que se manifiesta por una dermatitis con enrojecimiento intenso, picor y quemazón
- No debe administrarse por más de 14 días.
- Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas, si sucede, lavar con abundante agua fresca.
- Tener en cuenta que los glucocorticoides pueden alterar la apariencia de algunas lesiones haciendo difícil establecer el diagnóstico adecuado y pueden también retrasar la curación.
- Si se observa alguna reacción desfavorable, suspender su uso y consultar el médico.

Reacciones adversas:

- Frecuentes: Quemazón, foliculitis, reacción acneiforme, prurito y signos de atrofia cutánea
- Poco frecuentes: Pápulas, pústulas y picor
- Raros: Irritación, hipertricosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria.

Interacciones:

El furoato de mometasona es metabolizada principalmente por el citocromo P-450 3 A4, por lo que los inhibidores de esta enzima aumentas las concentraciones séricas del furoato de mometasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Mayores de dos años
Dosificación: De acuerdo con el criterio médico y el caso particular de cada paciente.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición:

Cada 100 mL de loción contienen furoato de mometasona 0.1% y ácido salicílico 1.5%

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones:
Meberin® se indica para el tratamiento de la Psoriasis, el tratamiento tópico se considera de primera línea en casos leves con afectación cutánea o también es común indicarlo como adyuvante en pacientes con compromiso moderado a severo asociado con el tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- **Contrainidicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la mometasona, ácido salicílico o cualquier otro componente.**
- **Contraindicado en Embarazo y lactancia.**

Precauciones y Advertencias:

- **Debe evitarse la administración en zonas extensas, especialmente en niños y lactantes. Debido a la mayor proporción entre la superficie cutánea respecto al peso corporal, los niños son más susceptibles que los adultos a la supresión del eje pituitario hipotalámico y al síndrome de Cushing inducidos por glucocorticoides, no se ha establecido la seguridad de empleo en niños durante más de seis semanas.**
- **Se debe evitar la supresión repentina del tratamiento, cuando esto ocurre se puede desarrollar un efecto de rebote que se manifiesta por una dermatitis con enrojecimiento intenso, picor y quemazón**
- **No debe administrarse por más de 14 días.**
- **Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas, si sucede, lavar con abundante agua fresca.**
- **Tener en cuenta que los glucocorticoides pueden alterar la apariencia de algunas lesiones haciendo difícil establecer el diagnóstico adecuado y pueden también retrasar la curación.**
- **Si se observa alguna reacción desfavorable, suspender su uso y consultar el médico.**

Reacciones adversas:

- **Frecuentes: Quemazón, foliculitis, reacción acneiforme, prurito y signos de atrofia cutánea**
- **Poco frecuentes: Pápulas, pústulas y picor**
- **Raros: Irritación, hipertricosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria.**

Interacciones:

El furoato de mometasona es metabolizada principalmente por el citocromo P-450 3 A4, por lo que los inhibidores de esta enzima aumentas las concentraciones séricas del furoato de mometasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Mayores de dos años
Dosificación: De acuerdo con el criterio médico y el caso particular de cada paciente.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 13.1.10.0.N20

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.5. FLUIDAR

Expediente : 20108606
Radicado : 2016054840
Fecha : 27/04/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante :Italfármaco S.A.

Composición: Cada mL contiene carbocisteína 100 mg

Forma farmacéutica:Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante de enfermedades respiratorias que cursen con secreción mucosa excesiva o espesa. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades asociadas (bronquitis, bronquitis crónica, enfisema, atelectasias, bronquiectasias, bronquitis asmática), neumoconiosis, fibrosis quística.
Fluidar 100 mg/ml solución oral está indicado en adultos (≥18 años), adolescentes (>12 años) y niños mayores de 2 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Úlcera grastroduodenal activa.
- Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias:

La carbocisteína favorece la expectoración del moco sin afectar a la tos, elemento fundamental para expulsar las secreciones acumuladas. Por ello, no se recomienda la asociación de carbocisteína con fármacos que inhiben el reflejo de la tos, ya que puede provocar estasis del mucus fluidificado y dificultar la expectoración.

El incremento de la expectoración, que se puede observar durante los primeros días del tratamiento como consecuencia de la fluidificación de las secreciones patológicas, se atenúa progresivamente. Si la sintomatología persiste más de 5 días o empeora, se debe reevaluar la situación clínica.

Advertencias sobre los excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo cochinilla A (E-124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.
Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo sal de sodio (E-219).
Este medicamento contiene 9,255 mmol (213,3 mg) de sodio por 15 ml de solución oral, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Se han observado los siguientes efectos adversos, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1000) o muy raras (<1/10.000).

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: molestias digestivas (gastralgia, náuseas, diarreas) sobre todo a dosis altas, que suelen desaparecer con la reducción de la posología.

Trastornos del tejido de la piel y del tejido subcutáneo:
Raras: reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de urticaria.
Muy raras: broncoespasmo, en este caso se recomienda suspender la medicación y consultar al médico.

Interacciones:

No se recomienda la asociación de carbocisteína con fármacos antitusígenos, tales como la codeína, dextrometorfano, dimemorfano o folcodina, ya que la inhibición del reflejo de la tos puede interferir con el aclaramiento mucociliar y en consecuencia con la capacidad para expulsar las secreciones acumuladas, reduciendo la eficacia terapéutica de la carbocisteína.
El efecto favorecedor del aclaramiento mucociliar producido por la carbocisteína no se ve afectado por su administración concomitante con fármacos con acción anticolinérgica, tales como el bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, agonistas adrenérgicos β2 (salbutamol, terbutalina, bambuterol, formoterol, salmeterol) o antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, dexclorfeniramina), ya que aunque estos fármacos pueden reducir la producción de secreciones bronquiales, no interaccionan con el mecanismo mucorregulador de la carbocisteína a nivel de las células glandulares del epitelio respiratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

La solución se administrará por vial oral, recomendándose la siguiente posología, salvo prescripción médica diferente:

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años:
15 ml de solución oral (1.500 mg de carbocisteína) en una única toma, cada 24 horas.

*Población pediátrica:
Niños de 6 a 12 años: 7,5 ml de solución oral (750 mg de carbocisteína) en una única toma, cada 24 horas.
Niños de 2-5 años: 5 ml de solución oral (500 mg de carbocisteína) en una única toma, cada 24 horas.

*Pacientes de edad avanzada:
No se considera necesario el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Se utilizará la misma dosis que en adultos.

Forma de administración:

El medicamento puede administrarse diluido en agua u otro líquido y preferentemente antes de las comidas.
Se recomienda beber abundante líquido durante el día.

Vía de Administración:Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto diciembre de 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe eliminar de su información farmacológica todo lo relacionado con la marca del producto innovador.

3.1.6.6. CORBIS®D

Expediente : 20109630
Radicado : 2016066038
Fecha : 18/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición: Cada tableta recubierta contiene bisoprolol fumarato 5,00 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Indicaciones: Antihipertensivo.

Tratamiento de la Hipertensión Arterial.

Contraindicaciones: Corbis® D está contraindicado en los individuos con antecedentes de hipersensibilidad al Bisoprolol o a bloqueantes de los receptores adrenérgicos β y a la Hidroclorotiazida, otras tiazidas, sulfonamidas, o cualquiera de los excipientes. Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de decompensación de una insuficiencia cardíaca que requiere terapia intravenosa con sustancias que aumenten la contractilidad del corazón. Choque cardiogénico (condición cardiaca aguda y grave que produce baja presión sanguínea y falla circulatoria). Bloqueo AV de segundo o tercer grado (alteraciones severas de la conducción atrioventricular sin marcapasos. Síndrome de seno enfermo. Bloqueo sinoatrial. Bradicardia sintomática (ritmo cardiaco lento que causa problemas). Asma bronquial severa. Formas severas de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud. Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma. Acidosis metabólica (aumento de la acidez de la sangre como resultado de una enfermedad severa). Deterioro severo del riñón (depuración de la

creatinina ≤ 30 ml/min). Deterioro severo del hígado. Hipocalemia refractaria (bajos niveles de potasio en sangre que no responden al tratamiento).

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Bisoprolol no debe interrumpirse abruptamente a no ser que esté claramente indicado, ya que una interrupción abrupta del Bisoprolol puede provocar un deterioro agudo del estado del paciente, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica. Corbis® D debe utilizarse con precaución en pacientes con:
Insuficiencia cardíaca concomitante. Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glicemia; síntomas de hipoglicemia (por ejemplo: taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden ser enmascaradas. Ayuno estricto. Bloqueo AV de primer grado. Angina de Prinzmetal. Arteriopatía oclusiva periférica. Puede darse una agravación de los síntomas, especialmente al iniciar el tratamiento. Hipovolemia. Deterioro de la función hepática.
Al igual que otros betabloqueantes, Bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Esto también se aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con adrenalina puede no siempre dar el efecto terapéutico esperado. Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben recibir betabloqueantes (ej. Bisoprolol) luego de balancear cuidadosamente los beneficios contra los riesgos. Los síntomas de una tirotoxicosis pueden quedar enmascarados por el tratamiento con Bisoprolol. En pacientes con feocromocitoma no se debe administrar Bisoprolol hasta después que se haya hecho un bloqueo de los receptores alfa. En los pacientes sometidos a anestesia general, el bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias y de isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período post operatorio. Actualmente se recomienda continuar el bloqueo beta de mantenimiento en el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta por las posibles interacciones con otros productos medicinales, provocando la aparición de bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y la disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se piensa que es necesario suspender la terapia betabloqueante antes de la cirugía, se lo debe hacer gradualmente, y completar la suspensión alrededor de 48 horas antes de la anestesia. Aunque los beta bloqueantes cardioselectivos pueden tener un efecto menor en la función pulmonar que los beta bloqueantes no selectivos, como con todos lo beta bloqueantes, estos deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden provocar síntomas, se recomienda un tratamiento broncodilatador concomitante. De vez en cuando puede producirse un aumento de la resistencia de la vía aérea en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de beta2-estimulantes.

Puede haber reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la luz UVA artificial. En casos severos tal vez sea necesario interrumpir el tratamiento.
La administración continua a largo plazo de Hidroclorotiazida puede provocar alteraciones hidroelectrolíticas, en particular hipopotasemia e hiponatremia, hipomagnesemia y también hipocloremia, e hipercalcemia. La hipopotasemia facilita la aparición de arritmias graves, sobre todo “torsade de pointes”, que puede ser mortal. Durante la terapia a largo plazo con Corbis® D, se recomienda el monitoreo de los electrolitos séricos (especialmente potasio, sodio, calcio), de los niveles de creatinina y úrea, de los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos), del ácido úrico y de la glicemia.
Los pacientes con hiperuricemia pueden tener aumentado el riesgo de ataques de gota.
La alcalosis metabólica puede empeorar debido a la perturbación de fluido y de la hemostasia electrolítica. En pacientes con colelitiasis se han comunicado casos de colecistitis aguda.
La Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrásica, dando lugar a una miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y habitualmente aparecen en cuestión de horas a semanas de la iniciación de la medicación. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la Hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Puede haber que considerar un tratamiento médico o quirúrgico oportuno si la presión intraocular se mantiene fuera de control. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a la penicilina.
Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. En general Corbis® D no influye, o tiene una influencia despreciable sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento, puede deteriorarse la capacidad de conducir un vehículo u operar maquinaria. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento, al cambiar de medicación, o en conjunto con alcohol.

Reacciones adversas:

Corbis® D es usualmente bien tolerado en la mayoría de los pacientes y los efectos adversos descriptos han sido en su mayoría leves y transitorios. Se informaron casos esporádicos de broncoespasmo.
A continuación se presentan los efectos adversos descriptos para cada fármaco por separado.
Bisoprolol: Las reacciones adversas informadas son generalmente atribuibles a su acción farmacológica e incluyen: Lasitud, fatiga, mareos, cefalea leve, mialgias o artralgias, sudoración, empeoramiento de la claudicación intermitente o de la enfermedad de Raynaud, parestesia y frío en las extremidades, broncoespasmo, tos y edema.

Ocasionalmente pueden observarse, reacciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea. Se describió disminución marcada de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, trastornos de la conducción AV, rash cutáneo o sequedad bucal u ocular, disminución de la libido / impotencia y trastornos del sueño.
Ocasionalmente se han observado aumentos de la TGO y la TGP, estos aumentos la mayoría de las veces fueron atribuidos a trastornos subyacentes o se resolvieron durante la continuación del tratamiento. Otros cambios de laboratorio incluyeron:
Pequeños aumentos de la uricemia, la creatininemia, la uremia, la kalemia, la glucemia y la fosfatemia y disminución de los leucocitos y las plaquetas.
Estos cambios en general carecieron de importancia clínica y no motivaron la interrupción del tratamiento.
Hidroclorotiazida: Los siguientes efectos adversos se han descripto con dosis diarias de 25 mg o superiores: Debilidad. Ictericia colestática intrahepática, pancreatitis, sialadenitis, gastritis, dolor abdominal, anorexia. Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas. Espasmos musculares. Inquietud, parestesias, vértigo. Eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, alopecia.
Insuficiencia o disfunción renal, nefritis intersticial. Visión borrosa transitoria.
Hiperuricemia o incluso la precipitación de una crisis aguda de gota en pacientes predispuestos, hiperglucemia, hipermagnesuria e hipomagnesemia, hipocalciuria, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Interacciones:

El Bisoprolol puede potenciar los efectos de otros antihipertensivos administrados concomitantemente. El tratamiento simultáneo con reserpina, guanetidina, alfa-metildopa y clonidina puede causar una disminución exagerada de la actividad simpática y de la frecuencia cardíaca. En los tratamientos coincidentes con clonidina, si fuera necesario interrumpir la clonidina se recomienda discontinuar previamente Corbis D, con varios días de anticipación.
El Bisoprolol debe ser administrado con precaución a pacientes en tratamiento con drogas con acción depresora sobre el miocardio o inhibidores de la conducción AV, como los antagonistas del calcio del tipo del verapamilo y el diltiazem, o antiarrítmicos de la clase I como la disopiramida.
Se recomienda no administrar antagonistas del calcio o antiarrítmicos por vía intravenosa durante el tratamiento con Bisoprolol.
El uso concomitante de rifampicina puede reducir la vida media de eliminación del Bisoprolol, aunque normalmente no se requiere un aumento de la dosis.
Los estudios farmacocinéticos no han demostrado interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos, incluyendo los diuréticos tiazídicos, la digoxina y la cimetidina. El Bisoprolol no modificó el tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con warfarina. En caso de requerirse anestesia, debe informarse al

anestesista que el paciente se encuentra en tratamiento con Bisoprolol. En caso de cardiopatía isquémica severa debe evaluarse la conveniencia de continuar el tratamiento. Se debe tener especial precaución con el uso de agentes depresores de la función ventricular como ciclopropano y tricloroetileno.
El Bisoprolol puede potenciar el riesgo de reacción anafiláctica a diversos alergenos en individuos predispuestos.
La Hidroclorotiazida puede interactuar con drogas antidiabéticas (agentes orales e insulina) pudiendo requerir reajuste de dosis. La administración concomitante de resinas de intercambio aniónico (colestiramina y colestipol) reduce la absorción de la Hidroclorotiazida. Los corticoides y la ACTH pueden potenciar su efecto kaliurético. La administración de antiinflamatorios no esteroides puede disminuir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. El litio, debido a la disminución del clearance renal, puede incrementar el riesgo de toxicidad. El uso de alcohol, barbituratos o narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Hipertensión arterial: Tratamiento inicial: 1/2 comprimido de Corbis D (Bisoprolol fumarato 2,5 mg/Hidroclorotiazida 6,25 mg) una vez al día.
Se sugiere considerar el incremento de la dosis según respuesta clínica a intervalos de 14 días hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de Bisoprolol, en asociación con Hidroclorotiazida, de 20 mg en una sola toma. Es decir 4 comprimidos de Bisoprolol fumarato 5 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg.
Suspensión del tratamiento: Deberá ser gradual, en un período aproximado de 2 semanas, y bajo estricto control médico.

Ancianos:
Normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Debido a que en algunos pacientes se puede observar una mayor sensibilidad a la acción de los betabloqueantes se recomienda utilizar dosis mínimas al inicio.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene bisoprolol fumarato 5,00 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Indicaciones: Antihipertensivo.

Tratamiento de la Hipertensión Arterial.

Contraindicaciones: Corbis® D está contraindicado en los individuos con antecedentes de hipersensibilidad al Bisoprolol o a bloqueantes de los receptores adrenérgicos β y a la Hidroclorotiazida, otras tiazidas, sulfonamidas, o cualquiera de los excipientes. Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de decompensación de una insuficiencia cardíaca que requiere terapia intravenosa con sustancias que aumenten la contractilidad del corazón. Choque cardiogénico (condición cardiaca aguda y grave que produce baja presión sanguínea y falla circulatoria). Bloqueo AV de segundo o tercer grado (alteraciones severas de la conducción atrioventricular sin marcapasos. Síndrome de seno enfermo. Bloqueo sinoatrial. Bradicardia sintomática (ritmo cardiaco lento que causa problemas). Asma bronquial severa. Formas severas de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud. Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma. Acidosis metabólica (aumento de la acidez de la sangre como resultado de una enfermedad severa). Deterioro severo del riñón (depuración de la creatinina ≤ 30 ml/min). Deterioro severo del hígado. Hipocalemia refractaria (bajos niveles de potasio en sangre que no responden al tratamiento).

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Bisoprolol no debe interrumpirse abruptamente a no ser que esté claramente indicado, ya que una interrupción abrupta del Bisoprolol puede provocar un deterioro agudo del estado del paciente, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica. Corbis® D debe utilizarse con precaución en pacientes con:
Insuficiencia cardíaca concomitante. Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glicemia; síntomas de hipoglicemia (por ejemplo: taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden ser enmascaradas. Ayuno estricto. Bloqueo AV de primer grado. Angina de Prinzmetal. Arteriopatía oclusiva periférica. Puede darse una agravación de los síntomas, especialmente al iniciar el tratamiento. Hipovolemia. Deterioro de la función hepática.
Al igual que otros betabloqueantes, Bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Esto también se aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con adrenalina puede no siempre dar el efecto terapéutico esperado. Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben recibir betabloqueantes (ej. Bisoprolol) luego de balancear cuidadosamente los beneficios contra los riesgos. Los síntomas de una tirotoxicosis pueden quedar enmascarados por el tratamiento con Bisoprolol. En pacientes con feocromocitoma no se debe administrar Bisoprolol hasta después que se haya hecho un bloqueo de los receptores alfa. En los pacientes sometidos a anestesia general, el bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias y de isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período post operatorio. Actualmente se recomienda continuar el bloqueo beta de mantenimiento en el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta por las posibles interacciones con otros productos medicinales, provocando la aparición de bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y la disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se piensa que es necesario suspender la terapia betabloqueante antes de la cirugía, se lo debe hacer gradualmente, y completar la suspensión alrededor de 48 horas antes de la anestesia. Aunque los beta bloqueantes cardioselectivos pueden tener un efecto menor en la función pulmonar que los beta bloqueantes no selectivos, como con todos lo beta bloqueantes, estos deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden provocar síntomas, se recomienda un tratamiento broncodilatador concomitante. De vez en cuando puede producirse un aumento de la resistencia de la vía aérea en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de beta2-estimulantes.

Puede haber reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la luz UVA artificial. En casos severos tal vez sea necesario interrumpir el tratamiento.

La administración continua a largo plazo de Hidroclorotiazida puede provocar alteraciones hidroelectrolíticas, en particular hipopotasemia e hiponatremia, hipomagnesemia y también hipocloremia, e hipercalcemia. La hipopotasemia facilita la aparición de arritmias graves, sobre todo "torsade de pointes", que puede ser mortal. Durante la terapia a largo plazo con Corbis® D, se recomienda el monitoreo de los electrolitos séricos (especialmente potasio, sodio, calcio), de los niveles de creatinina y úrea, de los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos), del ácido úrico y de la glicemia.

Los pacientes con hiperuricemia pueden tener aumentado el riesgo de ataques de gota.

La alcalosis metabólica puede empeorar debido a la perturbación de fluido y de la hemostasia electrolítica. En pacientes con colelitiasis se han comunicado casos de colecistitis aguda.

La Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrásica, dando lugar a una miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y habitualmente aparecen en cuestión de horas a semanas de la iniciación de la medicación. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la Hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Puede haber que considerar un tratamiento médico o quirúrgico oportuno si la presión intraocular se mantiene fuera de control. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a la penicilina.
Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. En general Corbis® D no influye, o tiene una influencia despreciable sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento, puede deteriorarse la capacidad de conducir un vehículo u operar maquinaria. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento, al cambiar de medicación, o en conjunto con alcohol.

Reacciones adversas:

Corbis® D es usualmente bien tolerado en la mayoría de los pacientes y los efectos adversos descriptos han sido en su mayoría leves y transitorios. Se informaron casos esporádicos de broncoespasmo.
A continuación se presentan los efectos adversos descriptos para cada fármaco por separado.
Bisoprolol: Las reacciones adversas informadas son generalmente atribuibles a su acción farmacológica e incluyen: Lasitud, fatiga, mareos, cefalea leve, mialgias o artralgias, sudoración, empeoramiento de la claudicación intermitente o de la enfermedad de Raynaud, parestesia y frío en las extremidades, broncoespasmo, tos y edema.
Ocasionalmente pueden observarse, reacciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea. Se describió disminución marcada de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, trastornos de la conducción AV, rash cutáneo o sequedad bucal u ocular, disminución de la libido / impotencia y trastornos del sueño.
Ocasionalmente se han observado aumentos de la TGO y la TGP, estos aumentos la mayoría de las veces fueron atribuidos a trastornos subyacentes o se resolvieron durante la continuación del tratamiento. Otros cambios de laboratorio incluyeron:
Pequeños aumentos de la uricemia, la creatininemia, la uremia, la kalemia, la glucemia y la fosfatemia y disminución de los leucocitos y las plaquetas.

Estos cambios en general carecieron de importancia clínica y no motivaron la interrupción del tratamiento.
Hidroclorotiazida: Los siguientes efectos adversos se han descripto con dosis diarias de 25 mg o superiores: Debilidad. Ictericia colestática intrahepática, pancreatitis, sialadenitis, gastritis, dolor abdominal, anorexia. Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas. Espasmos musculares. Inquietud, parestesias, vértigo. Eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, alopecia.
Insuficiencia o disfunción renal, nefritis intersticial. Visión borrosa transitoria.
Hiperuricemia o incluso la precipitación de una crisis aguda de gota en pacientes predispuestos, hiperglucemia, hipermagnesuria e hipomagnesemia, hipocalciuria, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Interacciones:

El Bisoprolol puede potenciar los efectos de otros antihipertensivos administrados concomitantemente. El tratamiento simultáneo con reserpina, guanetidina, alfa-metildopa y clonidina puede causar una disminución exagerada de la actividad simpática y de la frecuencia cardíaca. En los tratamientos coincidentes con clonidina, si fuera necesario interrumpir la clonidina se recomienda discontinuar previamente Corbis D, con varios días de anticipación.
El Bisoprolol debe ser administrado con precaución a pacientes en tratamiento con drogas con acción depresora sobre el miocardio o inhibidores de la conducción AV, como los antagonistas del calcio del tipo del verapamilo y el diltiazem, o antiarrítmicos de la clase I como la disopiramida.
Se recomienda no administrar antagonistas del calcio o antiarrítmicos por vía intravenosa durante el tratamiento con Bisoprolol.
El uso concomitante de rifampicina puede reducir la vida media de eliminación del Bisoprolol, aunque normalmente no se requiere un aumento de la dosis.
Los estudios farmacocinéticos no han demostrado interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos, incluyendo los diuréticos tiazídicos, la digoxina y la cimetidina. El Bisoprolol no modificó el tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con warfarina. En caso de requerirse anestesia, debe informarse al anestesista que el paciente se encuentra en tratamiento con Bisoprolol. En caso de cardiopatía isquémica severa debe evaluarse la conveniencia de continuar el tratamiento. Se debe tener especial precaución con el uso de agentes depresores de la función ventricular como ciclopropano y tricloroetileno.
El Bisoprolol puede potenciar el riesgo de reacción anafiláctica a diversos alergenos en individuos predispuestos.

La Hidroclorotiazida puede interactuar con drogas antidiabéticas (agentes orales e insulina) pudiendo requerir reajuste de dosis. La administración concomitante de resinas de intercambio aniónico (colestiramina y colestipol) reduce la absorción de la Hidroclorotiazida. Los corticoides y la ACTH pueden potenciar su efecto kaliurético. La administración de antiinflamatorios no esteroides puede disminuir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. El litio, debido a la disminución del clearance renal, puede incrementar el riesgo de toxicidad. El uso de alcohol, barbituratos o narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Hipertensión arterial: Tratamiento inicial: 1/2 comprimido de Corbis D (Bisoprolol fumarato 2,5 mg/Hidroclorotiazida 6,25 mg) una vez al día.
Se sugiere considerar el incremento de la dosis según respuesta clínica a intervalos de 14 días hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de Bisoprolol, en asociación con Hidroclorotiazida, de 20 mg en una sola toma. Es decir 4 comprimidos de Bisoprolol fumarato 5 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg.
Suspensión del tratamiento: Deberá ser gradual, en un período aproximado de 2 semanas, y bajo estricto control médico.

Ancianos:
Normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Debido a que en algunos pacientes se puede observar una mayor sensibilidad a la acción de los betabloqueantes se recomienda utilizar dosis mínimas al inicio.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.1 NEVANAC® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 19973105
Radicado : 2016071375

Fecha : 27/05/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contene 1mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación asociada con la cirugía de catarata y reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Al igual que otros aines, nevanac® también está contraindicado en pacientes a los que el ácido salicílico u otros aines provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.modificación de advertencias y precauciones especiales de empleo no inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir nevanac®. Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con nevanac®.

El uso de aines oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientessusceptibles, el uso continuado de aines oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con nevanac® en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.los aines oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de aines y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. La experiencia postcomercialización con aines oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. Síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los aines oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de aines oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

Se ha notificado que la administración oftálmica de aines asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). Nevanac® debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de

análogos de prostaglandina y nevanac®. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos. Nevanac® contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con nevanac®. Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.puesto que nevanac® contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado. El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los aines no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.

Sensibilidad cruzada: es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros aines. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: en estudios in vitro se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas. Otras precauciones: indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice. Fertilidad, embarazo y lactancia fertilidad no hay datos relativos al efecto de nevanac sobre la fertilidad humana.

Embarazo no hay datos adecuados relativos al uso de nepafenaco en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con nevanac® la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal, no se recomienda utilizar nevanac® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. Nevanac® puede administrarse durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas al igual que con otros

colirios, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

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 dosificiación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos.
- Inserto TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016
- Información para prescribir TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016.

Nueva dosificación:

Posología

Dosis recomendada y ajuste de Dosis

Para el dolor y la inflamación asociado con la cirugía de catarata:

- La dosis de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril es de 1 gota instilada en el(los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día, iniciando 1 día antes de la cirugía de cataratas y continuando el día de la cirugía por 2 semanas (14 días) del periodo posoperativo.
- Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.
- El tratamiento puede ser extendido a las primeras 3 semanas (21 días) del periodo posoperativo como indicación del médico.

Para la reducción del riesgo del edema macular asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos:

- La dosis de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril es 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día. La dosificación inicia 1 día previo a la cirugía, continuando el día de la cirugía y hasta 60 días del periodo posoperatorio.
- Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.

Pacientes pediátricos

- La seguridad y eficacia del Nepafenaco no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

- Su uso no está recomendado en estos pacientes hasta que información adicional esté disponible.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

- Nepafenaco no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática o falla renal.
- No se justifica ajuste de dosis en estos pacientes, ya que la exposición sistémica es muy baja tras la administración ocular tópica.

Población Geriátrica

- No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes.

Método de administración

- Solo para uso ocular.
- Si después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- Si más de un producto medicinal tópico oftálmico está siendo usado, estos deben ser administrados con una diferencia de al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados en último lugar.
- Si se olvida una dosis, una sola gota debe ser aplicada tan pronto como sea posible antes de volver a la rutina regular. No usar doble dosis para reemplazar la dosis olvidada.
- Agitar bien el frasco antes de usar.

Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco. Instruya al paciente a mantener la botella herméticamente cerrada cuando no esté en uso.

Nuevas precauciones y advertencias:

- No inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir nevanac® suspensión oftálmica estéril. Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con nevanac* suspensión oftálmica estéril.

- El uso de aines oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de aines oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe

interrumpir inmediatamente el tratamiento con nevanac® suspensión oftálmica estéril en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

- Los aines oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de aines y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

- La experiencia postcomercialización con aines oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. Síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los aines oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de aines oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

- Se ha notificado que la administración oftálmica de aines asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). Nevanac® suspensión oftálmica estéril debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

- Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y nevanac® suspensión oftálmica estéril. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

- Nevanac® suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con nevanac® suspensión oftálmica estéril.

- Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.

- Puesto que nevanac® suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.

- El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los aines no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.

- Sensibilidad cruzada: es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros aines.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación. El uso concomitante de nevanac® suspensión oftálmica estéril con medicamentos que prolonguen el tiempo de sangrado puede incrementar el riesgo de hemorragias.

Nuevas reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas tabuladas [Estudios Clínicos]

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante los estudios clínicos con NEVANAC* Suspensión Oftálmica Estéril y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente; (≥ 1/100 to <1/10), poco frecuente (≥1/1,000 to <1/100), raro (≥1/10,000 to <1/1,000) y muy raro (<1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]**
Desórdenes del Sistema Nervioso	*Raro*: Mareo, dolor de cabeza

Desordenes Oculares	*Poco comunes*: Queratitis, queratitis punteada, defecto en el epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, costras en el borde el párpado. *Raro*: Visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, prurito ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado.
Desordenes en el Sistema inmune	*Raro:* Hipersensibilidad
Desordenes gastrointestinales	*Raro:* Nauseas
Desordenes en la piel y el tejido subcutáneo	*Raro:* Dermatitis alérgica

Lista de reacciones adversas tabuladas [Vigilancia Post-Comercialización]
Reacciones adversas adicionales, identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser calculadas a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]**
Desordenes oculares	Perforación corneal, queratitis ulcerativa, adelgazamiento de la córnea, opacidad corneal, cicatriz corneal, cicatrización alterada (córnea), agudeza visual reducida, hinchazón del ojo, hiperemia ocular
Desordenes gastrointestinales	Vómito
Investigaciones	Prensión sanguínea incrementada

Sobredosis
Es poco probable que ocurran efectos tóxicos en caso de sobredosis con el uso ocular del producto, ni en el caso de un evento accidental de ingestión oral.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación. El uso concomitante de Nevanac® Suspensión

Oftálmica Estéril con medicamentos que prolonguen el tiempo de sangrado puede incrementar el riesgo de hemorragias

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos adecuados sobre el efecto de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril en la fertilidad humana. Ningún efecto significativo fue observado en un estudio en ratas con dosis 2500 mayores que la máxima dosis ocular en humanos.

Embarazo

No hay datos adecuados respecto al uso de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril sobre el embarazo humano. No se observaron efectos teratogénicos significativos en ratas y en conejos cuando se administraron con dosis de nepafenaco hasta 2500 veces mayores que la máxima dosis ocular recomendados para humanos. Dado que la exposición sistémica es insignificante (< 1ng/mL) después del tratamiento con Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril, el riesgo durante el embarazo puede considerarse como un riesgo bajo. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectarse negativamente durante el embarazo y/o desarrollo embrionario/fetal y/o parto y/o desarrollo postnatal.

Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril no está recomendado durante el embarazo a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo potencial.

Lactancia

Es desconocido si el Nepafenaco es excretado en la leche humana tras la administración tópica ocular. Estudios en animales han mostrado excreción de nepafenaco en la leche de las ratas tras la administración oral. Si bien, no hay efectos esperados sobre el lactante dado que la exposición sobre la mujer es insignificante (< 1ng/mL), se debe tener precaución cuando Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril es administrado a una mujer en periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa tras la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificiación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de efectos adversos.**
- **Inserto TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016**
- **Información para prescribir TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016.**

Nueva dosificación:

Posología

Dosis recomendada y ajuste de Dosis

Para el dolor y la inflamación asociado con la cirugía de catarata:

- **La dosis de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril es de 1 gota instilada en el(los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día, iniciando 1 día antes de la cirugía de cataratas y continuando el día de la cirugía por 2 semanas (14 días) del periodo posoperativo.**
- **Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.**
- **El tratamiento puede ser extendido a las primeras 3 semanas (21 días) del periodo posoperativo como indicación del médico.**

Para la reducción del riesgo del edema macular asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos:

- **La dosis de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril es 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día. La dosificación inicia 1 día previo a la cirugía, continuando el día de la cirugía y hasta 60 días del periodo posoperatorio.**
- **Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.**

Pacientes pediátricos

- **La seguridad y eficacia del Nepafenaco no ha sido establecida en pacientes pediátricos.**
- **Su uso no está recomendado en estos pacientes hasta que información adicional esté disponible.**

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

- **Nepafenaco no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática o falla renal.**
- **No se justifica ajuste de dosis en estos pacientes, ya que la exposición sistémica es muy baja tras la administración ocular tópica.**

Población Geriátrica

- **No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes.**

Método de administración

- **Solo para uso ocular.**
- **Si después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.**
- **Si más de un producto medicinal tópico oftálmico está siendo usado, estos deben ser administrados con una diferencia de al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados en último lugar.**
- **Si se olvida una dosis, una sola gota debe ser aplicada tan pronto como sea posible antes de volver a la rutina regular. No usar doble dosis para reemplazar la dosis olvidada.**
- **Agitar bien el frasco antes de usar.**

Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco. Instruya al paciente a mantener la botella herméticamente cerrada cuando no esté en uso.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **No inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir nevanac® suspensión oftálmica estéril. Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con nevanac* suspensión oftálmica estéril.**

- **El uso de aines oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de aines oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con nevanac® suspensión**

oftálmica estéril en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

- **Los aines oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de aines y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.**

- **La experiencia postcomercialización con aines oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. Síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los aines oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de aines oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.**

- **Se ha notificado que la administración oftálmica de aines asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). Nevanac® suspensión oftálmica estéril debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.**

- **Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y nevanac® suspensión oftálmica estéril. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.**

- **Nevanac® suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con nevanac® suspensión oftálmica estéril.**

- **Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.**

- **Puesto que nevanac® suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.**

- **El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los aines no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.**

- **Sensibilidad cruzada: es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros aines.**

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación. El uso concomitante de nevanac® suspensión oftálmica estéril con medicamentos que prolonguen el tiempo de sangrado puede incrementar el riesgo de hemorragias.

Nuevas reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas tabuladas [Estudios Clínicos]

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante los estudios clínicos con NEVANAC* Suspensión Oftálmica Estéril y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente; (≥ 1/100 to <1/10), poco frecuente (≥1/1,000 to <1/100), raro (≥1/10,000 to <1/1,000) y muy raro (<1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]
Desórdenes del Sistema Nervioso	*Raro*: Mareo, dolor de cabeza

Desordenes Oculares	***Poco comunes*: Queratitis, queratitis punteada, defecto en el epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, costras en el borde el párpado.** ***Raro*: Visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, prurito ocular, secreción ocular, lagrimeo**
Desordenes en el Sistema inmune	***Raro:* Hipersensibilidad**
Desordenes gastrointestinales	***Raro:* Nauseas**
Desordenes en la piel y el tejido subcutáneo	***Raro:* Dermatitis alérgica**

Lista de reacciones adversas tabuladas [Vigilancia Post-Comercialización]
Reacciones adversas adicionales, identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser calculadas a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]
Desordenes oculares	**Perforación corneal, queratitis ulcerativa, adelgazamiento de la córnea, opacidad corneal, cicatriz corneal, cicatrización alterada (córnea), agudeza visual reducida, hinchazón del ojo, hiperemia**
Desordenes gastrointestinales	**Vómito**
Investigaciones	**Prensión sanguínea incrementada**

Sobredosis
Es poco probable que ocurran efectos tóxicos en caso de sobredosis con el uso ocular del producto, ni en el caso de un evento accidental de ingestión oral.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación. El uso concomitante de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril con medicamentos que prolonguen el tiempo de sangrado puede incrementar el riesgo de hemorragias

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos adecuados sobre el efecto de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril en la fertilidad humana. Ningún efecto significativo fue observado en un estudio en ratas con dosis 2500 mayores que la máxima dosis ocular en humanos.

Embarazo

No hay datos adecuados respecto al uso de Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril sobre el embarazo humano. No se observaron efectos teratogénicos significativos en ratas y en conejos cuando se administraron con dosis de nepafenaco hasta 2500 veces mayores que la máxima dosis ocular recomendados para humanos. Dado que la exposición sistémica es insignificante (< 1ng/mL) después del tratamiento con Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril, el riesgo durante el embarazo puede considerarse como un riesgo bajo. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectarse negativamente durante el embarazo y/o desarrollo embrionario/fetal y/o parto y/o desarrollo postnatal.

Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril no está recomendado durante el embarazo a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo potencial.

Lactancia

Es desconocido si el Nepafenaco es excretado en la leche humana tras la administración tópica ocular. Estudios en animales han mostrado excreción de nepafenaco en la leche de las ratas tras la administración oral. Si bien, no hay efectos esperados sobre el lactante dado que la exposición sobre la mujer es insignificante (< 1ng/mL), se debe tener precaución cuando Nevanac® Suspensión Oftálmica Estéril es administrado a una mujer en periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa tras la

aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

3.1.9.2. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507
Radicado : 2016071366
Fecha : 27/05/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes

con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos. Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, espectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratógenos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes

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

- Modificación de dosificación.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos.
- Modificación de interacciones.
- Inserto TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016.
- Información para prescribir TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016.

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración
Posología

Para el dolor y la inflamación asociado con la cirugía de catarata:

- 1 gota aplicada en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día iniciando 1 día antes de la cirugía de catarata y continuando en el día de la cirugía y por las dos 2 primeras semanas (14 días) del periodo posoperativo.
- Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.
- El tratamiento puede ser extendido a las primeras 3 semanas (21 días) del periodo posoperativo como indicación del médico.

Para la reducción del riesgo del edema macular asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos:

- La dosis ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica es 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) 1 veces al día. La dosificación inicia 1 día previo a la cirugía, continuando el día de la cirugía y hasta 90 días del periodo posoperatorio.
- Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.

Pacientes pediátricos

- La seguridad y eficacia del Nepafenaco no ha sido establecida en pacientes pediátricos.
- Su uso no está recomendado en estos pacientes hasta que información adicional esté disponible.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

- Nepafenaco no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática o falla renal.
- No se justifica ajuste de dosis en estos pacientes, ya que la exposición sistémica es muy baja tras la administración ocular tópica.

Población Geriátrica

- No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes.

Método de administración

- Solo para uso ocular.
- Después de remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- Si más de un producto medicinal tópico oftálmico está siendo usado, estos deben ser administrados con una diferencia de al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados en último lugar.
- Si una dosis es olvidada, una sola gota debe ser aplicada tan pronto como sea posible antes de volver a la rutina regular. No usar doble dosis para reemplazar la dosis olvidada.
- Agitar bien el frasco antes de usar.
- Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco. Instruya al paciente a mantener la botella herméticamente cerrada cuando no esté en uso.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes, o a otros fármacos antiinflamatorios (AINEs)

Advertencias y Precauciones especiales de uso:

- El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

- Los AINES oftálmicos pueden disminuir la velocidad o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

- La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones

oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

- Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.
- ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandasPor lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica.
- Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.
- Existe un riesgo potencia de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético, y otros agentes antinflamatorios no esteroidales.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad
No hay datos adecuados respecto al efecto de Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica en la fertilidad humana. Ningún efecto significativo fue observado en un estudio en ratas con dosis 2500 mayores que la máxima dosis ocular en humanos.

Embarazo
No hay datos adecuados respecto al uso de Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica sobre el embarazo humano. No se observaron efectos teratogénicos significativos en ratas y en conejos cuando se administraron con dosis de nepafenaco hasta 2500 veces mayores que la máxima dosis ocular recomendados para humanos. Dado que la exposición sistémica es insignificante (< 1ng/mL) después del tratamiento con Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica, el riesgo durante el embarazo puede considerarse como un riesgo bajo. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectarse negativamente durante el embarazo y/o desarrollo embrionario/fetal y/o parto y/o desarrollo postnatal.

Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo potencial.

Lactancia

Es desconocido si el Nepafenaco es excretado en la leche humana tras la administración tópica ocular. Estudios en animales han mostrado excreción de nepafenaco en la leche de las ratas tras la administración oral. Si bien, no hay efectos esperados sobre el lactante dado que la exposición sobre la mujer es insignificante (< 1ng/mL), se debe tener precaución cuando insignificante (< 1ng/mL) después del tratamiento con Ilevro® es administrado a una mujer en periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas
Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas tabuladas [Estudios Clínicos]
Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante los estudios clínicos con ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy común (≥ 1/10), común; (≥ 1/100 to <1/10), poco común (≥1/1,000 to <1/100), raro (≥1/10,000 to <1/1,000) y muy raro (<1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (versión 18.0)]
Desórdenes del Sistema Nervioso	Raro: Mareo, dolor de cabeza
Desordenes Oculares	Poco comunes: Queratitis, queratitis punteada, defecto en el epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, costras en el borde el párpado. Raro: Visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, prurito ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes en el Sistema inmune	Raro: Hipersensibilidad
Desordenes gastrointestinales	Raro: Nauseas

Desordenes en la piel y el tejido subcutáneo	Raro: Dermatitis alérgica

Lista de reacciones adversas tabuladas [Vigilancia Post-Comercialización]
Reacciones adversas adicionales, identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser calculadas a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (versión 18.0)]
Desordenes oculares	Perforación corneal, queratitis ulcerativa, adelgazamiento de la córnea, opacidad corneal, cicatriz corneal, cicatrización alterada (córnea), agudeza visual reducida, hinchazón del ojo, hiperemia ocular
Desordenes gastrointestinales	Vómito
Investigaciones	Prensión sanguínea incrementada

Sobredosis

Es poco probable que ocurran efectos tóxicos en caso de sobredosis con el uso ocular, ni en el caso de un evento accidental de ingestión oral.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar los problemas potenciales de curación. El uso concomitante de Ilevro* Suspensión Oftálmica Estéril con medicamentos que prolonguen el tiempo de sangrado puede incrementar el riesgo de hemorragias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

- **Modificación de efectos adversos.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016.**
- **Información para prescribir TDOC-0051366 versión 2.0 Effective date: 23 Marzo 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración
Posología

Para el dolor y la inflamación asociado con la cirugía de catarata:

- **1 gota aplicada en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día iniciando 1 día antes de la cirugía de catarata y continuando en el día de la cirugía y por las dos 2 primeras semanas (14 días) del periodo posoperativo.**
- **Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.**
- **El tratamiento puede ser extendido a las primeras 3 semanas (21 días) del periodo posoperativo como indicación del médico.**

Para la reducción del riesgo del edema macular asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos:

- **La dosis Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica es 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) 1 veces al día. La dosificación inicia 1 día previo a la cirugía, continuando el día de la cirugía y hasta 90 días del periodo posoperatorio.**
- **Una gota adicional debería ser administrada 30-120 minutos antes de la cirugía.**

Pacientes pediátricos

- **La seguridad y eficacia del Nepafenaco no ha sido establecida en pacientes pediátricos.**
- **Su uso no está recomendado en estos pacientes hasta que información adicional esté disponible.**

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

- **Nepafenaco no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática o falla renal.**
- **No se justifica ajuste de dosis en estos pacientes, ya que la exposición sistémica es muy baja tras la administración ocular tópica.**

Población Geriátrica

- **No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes.**

Método de administración

- **Solo para uso ocular.**
- **Después de remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.**
- **Si más de un producto medicinal tópico oftálmico está siendo usado, estos deben ser administrados con una diferencia de al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados en último lugar.**
- **Si una dosis es olvidada, una sola gota debe ser aplicada tan pronto como sea posible antes de volver a la rutina regular. No usar doble dosis para reemplazar la dosis olvidada.**
- **Agitar bien el frasco antes de usar.**
- **Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco. Instruya al paciente a mantener la botella herméticamente cerrada cuando no esté en uso.**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes, o a otros fármacos antiinflamatorios (AINEs)

Advertencias y Precauciones especiales de uso:

- **El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.**

- **Los AINES oftálmicos pueden disminuir la velocidad o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.**

- **La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el**

epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

- **Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.**
- **Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandasPor lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica.**
- **Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.**
- **Existe un riesgo potencia de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético, y otros agentes antinflamatorios no esteroidales.**

Embarazo y Lactancia

Fertilidad
No hay datos adecuados respecto al efecto de Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica en la fertilidad humana. Ningún efecto significativo fue observado en un estudio en ratas con dosis 2500 mayores que la máxima dosis ocular en humanos.

Embarazo
No hay datos adecuados respecto al uso de Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica sobre el embarazo humano. No se observaron efectos teratogénicos significativos en ratas y en conejos cuando se administraron con dosis de nepafenaco hasta 2500 veces mayores que la máxima dosis ocular recomendados para humanos. Dado que la exposición sistémica es insignificante (< 1ng/mL) después del tratamiento con Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica, el riesgo durante el embarazo puede considerarse como un riesgo bajo. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectarse negativamente

durante el embarazo y/o desarrollo embrionario/fetal y/o parto y/o desarrollo postnatal.

Ilevro® 0.3 % Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo potencial.

Lactancia
Es desconocido si el Nepafenaco es excretado en la leche humana tras la administración tópica ocular. Estudios en animales han mostrado excreción de nepafenaco en la leche de las ratas tras la administración oral. Si bien, no hay efectos esperados sobre el lactante dado que la exposición sobre la mujer es insignificante (< 1ng/mL), se debe tener precaución cuando insignificante (< 1ng/mL) después del tratamiento con Ilevro® es administrado a una mujer en periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas
Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas tabuladas
Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante los estudios clínicos con ILEVRO® 0.3 % Suspensión Oftálmica y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy común (≥ 1/10), común; (≥ 1/100 to <1/10), poco común (≥1/1,000 to <1/100), raro (≥1/10,000 to <1/1,000) y muy raro (<1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas
Desórdenes del Sistema Nervioso	Raro: Mareo, dolor de cabeza

Desordenes Oculares	**Poco comunes: Queratitis, queratitis punteada, defecto en el epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, costras en el borde el párpado.** **Raro: Visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, prurito ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado.**
Desordenes en el Sistema inmune	**Raro: Hipersensibilidad**
Desordenes gastrointestinales	**Raro: Nauseas**
Desordenes en la piel y el tejido subcutáneo	**Raro: Dermatitis alérgica**

Lista de reacciones adversas tabuladas [Vigilancia Post-Comercialización]
Reacciones adversas adicionales, identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser calculadas a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas
Desordenes oculares	**Perforación corneal, queratitis ulcerativa, adelgazamiento de la córnea, opacidad corneal, cicatriz corneal, cicatrización alterada (córnea), agudeza visual reducida, hinchazón del ojo,**
Desordenes gastrointestinales	**Vómito**
Investigaciones	**Prensión sanguínea incrementada**

Sobredosis

Es poco probable que ocurran efectos tóxicos en caso de sobredosis con el uso ocular, ni en el caso de un evento accidental de ingestión oral.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar los problemas potenciales de curación. El uso concomitante de Ilevro* Suspensión Oftálmica Estéril con medicamentos que prolonguen el tiempo de sangrado puede incrementar el riesgo de hemorragias.

3.1.9.3. IMOVAX POLIO

Expediente : 29158
Radicado : 2016072307
Fecha : 31/05/2016
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0,5mL de suspensión inyectable contiene: Virus poliomielítico tipo 1 cepa Mahoney (inactivado) 40 UD, Virus poliomielítico tipo 2 cepa MEF-1 (inactivado) 8 UD, Virus poliomielítico tipo 3 cepa Saukett (inactivado) 32 UD.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable.

Indicaciones: Profilaxis de la poliomielitis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave conocida a uno de los componentes de la vacuna, a una vacuna que contenga las mismas sustancias, a uno de los excipientes, a la neomicina, a la estreptomicina o a la polimixina B. Contraindicaciones transitorias típicas de cualquier vacunación: en caso de fiebre o de enfermedad aguda, es preferible aplazar 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.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 06/2015
- RCP Versión 17/06/2015
- Información para prescribir Versión 17/06/2015

Nueva dosificación:

Población pediátrica
Esquema de posología conforme a las recomendaciones francesas:

- 2 inyecciones con dos meses de intervalo, una a los 2 meses de edad y una a los 4 meses de edad (primovacunación) seguidas de un primer refuerzo a los 11 meses de edad.

Otros esquemas posológicos conformes a las recomendaciones nacionales en vigor y que se deben aplicar en función de las recomendaciones de la OMS caso por caso:

- A partir de las 6 semanas de edad o partir de los 2 meses de edad, conviene administrar 3 dosis sucesivas de 0,5 ml de Imovax polio con uno o dos meses de intervalo seguido de un primer refuerzo 6 a 12 meses después de la última dosis.

- En los países en los que se usa una vacuna contra la poliomielitis oral viva (OPV trivalente, bivalente o monovalente) en el programa de vacunación de rutina, Imovax Polio puede usarse en asociación (coadministración) o de manera secuencial con OPV, en conformidad con las recomendaciones de la OMS y de acuerdo con las recomendaciones nacionales en vigor.

Los refuerzos posteriores eventuales (durante la infancia, durante la adolescencia y en la edad adulta) deben administrarse en conformidad con las recomendaciones nacionales en vigor.

Población adulta
Esquema de posología conforme a las recomendaciones francesas:

- En adultos no vacunados, conviene administrar 2 dosis sucesivas de 0,5 ml con dos meses de intervalo seguidos de un primer refuerzo de 8 a 12 meses después de la primera dosis.

Otros esquemas posológicos conformes a las recomendaciones nacionales en vigor y que se deben aplicar en función de las recomendaciones de la OMS caso por caso:

- En adultos no vacunados, conviene administrar 2 dosis sucesivas de 0,5 ml con uno o preferentemente dos meses de intervalo seguidos de un primer refuerzo de 6 a 12 meses después de la última dosis.

Los refuerzos posteriores eventuales deben administrarse en conformidad con las recomendaciones nacionales en vigor.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según la terminología MedDRA (por sistema de órgano) y por frecuencia según la convención siguiente:
Muy frecuentes: ≥ 10%
Frecuentes: ≥ 1% y < 10%
Poco frecuentes: ≥ 0,1% y < 1%

Raras: ≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raras: < 0,1%

Frecuencia indeterminada: no puede estimarse según los datos disponibles.
Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de IMOVAX POLIO. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia “indeterminada”.

Se han observado las reacciones listadas a continuación durante estudios clínicos o se han informado de manera espontánea después de la comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de la vacuna son las reacciones locales en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, induración) y fiebre superior a 38,1°C.

Trastornos generales y reacciones locales:
Pueden ocurrir reacciones locales en el lugar de la inyección, tales como edema, dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación y persistir uno o dos días.

Linfadenopatías.
Trastornos del sistema inmunitario inmunológico
Frecuencia indeterminada: reacción de hipersensibilidad de tipo I a uno de los componentes de la vacuna, como urticarias, angioedemas, reacciones reacción anafilácticas o choques anafilácticos.

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia indeterminada: agitación, somnolencia e irritabilidad en las primeras horas o en los días siguientes a la vacunación y que desaparecen rápidamente.
Trastornos del sistema nervioso
Frecuencia indeterminada: convulsiones (asociadas o no a fiebre) en los días siguientes a la vacunación, cefaleas, parestesias moderadas y transitorias (principalmente de los miembros inferiores) que acontecen dentro de las dos semanas siguientes a la vacunación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción.

Frecuencia indeterminada: rash.
Trastornos Músculo esquelético musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia indeterminada: Se han informado artralgias moderadas y transitorias y mialgias en los días siguientes a la vacunación.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuente: dolor en el lugar de la inyección, fiebre superior a 38,1°C.
Frecuente: enrojecimiento en el lugar de la inyección.
Poco frecuente: induración en el lugar de la inyección.
Frecuencia indeterminada: linfadenopatías, reacciones locales en el lugar de la inyección como edema, que pueden surgir en las 48 horas posteriores a la vacunación y que persisten uno o dos días.

Información complementaria relativa a poblaciones específicas
Apnea en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo).

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 06/2015**
- **RCP Versión 17/06/2015**
- **Información para prescribir Versión 17/06/2015**

Nueva dosificación:

Población pediátrica
Esquema de posología conforme a las recomendaciones francesas:

- **2 inyecciones con dos meses de intervalo, una a los 2 meses de edad y una a los 4 meses de edad (primovacunación) seguidas de un primer refuerzo a los 11 meses de edad.**

Otros esquemas posológicos conformes a las recomendaciones nacionales en vigor y que se deben aplicar en función de las recomendaciones de la OMS caso por caso:

- **A partir de las 6 semanas de edad o partir de los 2 meses de edad, conviene administrar 3 dosis sucesivas de 0,5 ml de Imovax polio con uno o dos**

meses de intervalo seguido de un primer refuerzo 6 a 12 meses después de la última dosis.

- **En los países en los que se usa una vacuna contra la poliomielitis oral viva (OPV trivalente, bivalente o monovalente) en el programa de vacunación de rutina, Imovax Polio puede usarse en asociación (coadministración) o de manera secuencial con OPV, en conformidad con las recomendaciones de la OMS y de acuerdo con las recomendaciones nacionales en vigor.**

Los refuerzos posteriores eventuales (durante la infancia, durante la adolescencia y en la edad adulta) deben administrarse en conformidad con las recomendaciones nacionales en vigor.

Población adulta
Esquema de posología conforme a las recomendaciones francesas:

- **En adultos no vacunados, conviene administrar 2 dosis sucesivas de 0,5 ml con dos meses de intervalo seguidos de un primer refuerzo de 8 a 12 meses después de la primera dosis.**

Otros esquemas posológicos conformes a las recomendaciones nacionales en vigor y que se deben aplicar en función de las recomendaciones de la OMS caso por caso:

- **En adultos no vacunados, conviene administrar 2 dosis sucesivas de 0,5 ml con uno o preferentemente dos meses de intervalo seguidos de un primer refuerzo de 6 a 12 meses después de la última dosis.**

Los refuerzos posteriores eventuales deben administrarse en conformidad con las recomendaciones nacionales en vigor.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según la terminología MedDRA (por sistema de órgano) y por frecuencia según la convención siguiente:
Muy frecuentes: ≥ 10%
Frecuentes: ≥ 1% y < 10%
Poco frecuentes: ≥ 0,1% y < 1%
Raras: ≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raras: < 0,1%

Frecuencia indeterminada: no puede estimarse según los datos disponibles.
Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de IMOVAX POLIO. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no

determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Se han observado las reacciones listadas a continuación durante estudios clínicos o se han informado de manera espontánea después de la comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de la vacuna son las reacciones locales en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, induración) y fiebre superior a 38,1°C.

Trastornos generales y reacciones locales:
Pueden ocurrir reacciones locales en el lugar de la inyección, tales como edema, dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación y persistir uno o dos días.

Linfadenopatías.
Trastornos del sistema inmunitario inmunológico
Frecuencia indeterminada: reacción de hipersensibilidad de tipo I a uno de los componentes de la vacuna, como urticarias, angioedemas, reacciones reacción anafilácticas o choques anafilácticos.

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia indeterminada: agitación, somnolencia e irritabilidad en las primeras horas o en los días siguientes a la vacunación y que desaparecen rápidamente.
Trastornos del sistema nervioso
Frecuencia indeterminada: convulsiones (asociadas o no a fiebre) en los días siguientes a la vacunación, cefaleas, parestesias moderadas y transitorias (principalmente de los miembros inferiores) que acontecen dentro de las dos semanas siguientes a la vacunación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción.

Frecuencia indeterminada: rash.
Trastornos Músculo esquelético musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia indeterminada: Se han informado artralgias moderadas y transitorias y mialgias en los días siguientes a la vacunación.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuente: dolor en el lugar de la inyección, fiebre superior a 38,1°C.
Frecuente: enrojecimiento en el lugar de la inyección.

Poco frecuente: induración en el lugar de la inyección.
Frecuencia indeterminada: linfadenopatías, reacciones locales en el lugar de la inyección como edema, que pueden surgir en las 48 horas posteriores a la vacunación y que persisten uno o dos días.

Información complementaria relativa a poblaciones específicas
Apnea en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo).

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

3.1.9.4. ALCON CILODEX®

Expediente : 19938514
Radicado : 2016075813
Fecha : 08/05/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de ungüento contiene 0.3g de Ciprofloxacina Clorhidrato + 01.1g Dexametasona Micronizada.

Forma farmacéutica: Ungüento oftálmico

Indicaciones: Indicado en infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, cuando es necesaria la acción anti-inflamatoria de la dexametasona. Blefaritis, blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis* y *Streptococcus pneumoniae*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolínicos. Infecciones por herpes simples (queratitis déntrica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva. Afecciones micóticas y tuberculosis de las estructura oculares. Glaucoma. Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.

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

- Modificación de posología.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 08 Feb 2016.
- Información para prescribir TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 08 Feb 2016.

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración

Posología

La administración oftálmica recomendada para el tratamiento de ulceras corneales es 2 gotas en el ojo afectado cada 15 minutos por las primeras 6 horas y después 2 gotas en el ojo afectado cada 30 minutos por el tiempo restante del primer día. En el segundo día, 2 gotas en el ojo afectado cada hora. En los días 3-14, 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas. El tratamiento puede ser continuado después del día 14 si no ha ocurrido re-epitelialización.

Para conjuntivitis bacteriana la dosis oftálmica recomendada es de 1-2 gotas dentro del saco(s) conjuntival(es) cada 2 horas mientras se esté despierto por 2 días y 1-2 gotas cada 4 horas mientras se esté despierto por los siguientes 5 días.

Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar. Los pacientes deben remover los lentes de contacto previo a la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Se recomienda oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en la disminución de reacciones adversas sistémicas.

Uso geriátrico

No se han observado diferencias significativas en la seguridad o eficacia entre adultos mayores y adultos jóvenes.

Disfunción hepática o renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolínicos.
- Infecciones por herpes simples (queratitis déntrica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea o de la conjuntiva.
- Afecciones micóticas o infecciones parasitarias no tratadas de las estructuras oculares
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Glaucoma.
- Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.
- Pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación por fluoroquinolonas.
- .

Advertencias y Precauciones especiales de uso

- Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Mistenia Grave. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.
- En pacientes que reciben quinolonas sistémicas, se ha reportado hipersensibilidad (anafilaxis) seria y ocasionalmente fatal, algunas seguidas de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas con colapso cardiovascular, perdida de la conciencia, angioedema (incluyendo edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón. Si una reacción alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias aguadas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.
- El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, descontinuar el uso e instituir terapia alternativa.
- Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con ALCON CILODEX* Ungüento Oftálmico debe ser descontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.
- Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Solo para uso ocular.

- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)

- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir .En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

- En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.

- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.

- En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de ALCON CILODEX* Ungüento Oftálmico. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la continuación de la aplicación del ALCON CILODEX* Ungüento Oftálmico, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacterial. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anormalidades fetales en conejos.

ALCON CILODEX* Ungüento Oftálmico no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantado o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con ALCON CILODEX* Ungüento Oftálmico están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 to < 1/10), poco común (≥ 1/1,000 to < 1/100), raras (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]
Desordenes del	Comunes: dolor de Cabeza
Desordenes oculares	Muy común: irritación ocular Comunes: Presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos Poco comunes: conjuntivitis
Desordenes respiratorios,	Poco comunes: tos, dolor orofaríngeo, irritación, irritación en
Desordenes gastrointestinales	Común: disgeusia Poco común: nauseas
Desordenes en	Poco común: irritación en la piel

No se han identificado reacciones adversas adicionales de le vigilancia post-comercialización.

Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 tubo.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de posología.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 08 Feb 2016.**
- **Información para prescribir TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 08 Feb 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración
Posología
La administración oftálmica recomendada para el tratamiento de ulceras corneales es 2 gotas en el ojo afectado cada 15 minutos por las primeras 6 horas y después 2 gotas en el ojo afectado cada 30 minutos por el tiempo restante del primer día. En el segundo día, 2 gotas en el ojo afectado cada hora. En los días 3-14, 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas. El tratamiento puede ser continuado después del día 14 si no ha ocurrido re-epitelialización.

Para conjuntivitis bacteriana la dosis oftálmica recomendada es de 1-2 gotas dentro del saco(s) conjuntival(es) cada 2 horas mientras se esté despierto por 2 días y 1-2 gotas cada 4 horas mientras se esté despierto por los siguientes 5 días.

Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar. Los pacientes deben remover los lentes de contacto previo a la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Se recomienda oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en la disminución de reacciones adversas sistémicas.

Uso geriátrico
No se han observado diferencias significativas en la seguridad o eficacia entre adultos mayores y adultos jóvenes.

Disfunción hepática o renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolínicos.**
- **Infecciones por herpes simples (queratitis déntrica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea o de la conjuntiva.**
- **Afecciones micóticas o infecciones parasitarias no tratadas de las estructuras oculares**
- **Infecciones oculares por micobacterias.**
- **Glaucoma.**
- **Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.**
- **Pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación por fluoroquinolonas.**

Advertencias y Precauciones especiales de uso

- **Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Mistenia Grave. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.**
- **En pacientes que reciben quinolonas sistémicas, se ha reportado hipersensibilidad (anafilaxis) seria y ocasionalmente fatal, algunas seguidas de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas con colapso cardiovascular, perdida de la conciencia, angioedema (incluyendo edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón. Si una reacción alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias aguadas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.**
- **El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, descontinuar el uso e instituir terapia alternativa.**
- **Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con Alcon Cilodex* Ungüento Oftálmico debe ser descontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.**

- **Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.**
- **Solo para uso ocular.**

- **El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)**

- **Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir .En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.**

- **En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.**

- **Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.**
- **En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.**

- **En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de Alcon Cilodex* Ungüento Oftálmico. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la continuación de la aplicación del Alcon Cilodex* Ungüento Oftálmico, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacterial. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.**

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anormalidades fetales en conejos.

Alcon Cilodex* Ungüento Oftálmico no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantado o descontinuar/abstenerse de la terapia debe

realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Alcon Cilodex* Ungüento Oftálmico están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 to < 1/10), poco común (≥ 1/1,000 to < 1/100), raras (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]
Desordenes del	Comunes: dolor de Cabeza
Desordenes oculares	Muy común: irritación ocular Comunes: Presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos Poco comunes: conjuntivitis alérgica, visión borrosa, fotofobia, ojo seco,
Desordenes respiratorios,	Poco comunes: tos, dolor orofaríngeo, irritación, irritación en la garganta
Desordenes gastrointestinales	Común: disgeusia Poco común: nauseas
Desordenes en la	Poco común: irritación en la piel

No se han identificado reacciones adversas adicionales de le vigilancia post-comercialización.

Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 tubo.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.**
- **En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona**

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.2.1. DOLVIO

Expediente : 20110178
Radicado : 2016071977
Fecha : 31/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación modificada contiene:
Capa I: 332.500 mg de Paracetamol
Capa II: 332.500 mg de Paracetamol
Recubrimiento Tableta (Capa I y Capa II): Instacoat Universal IC-U-1308 (Blanco) 9.000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Modificada

Indicaciones: El paracetamol en tabletas de liberación modificada es efectivo para el alivio de dolor persistente asociado con osteoartritis y dolores musculares y de dolores tales como el dolor de espalda. El paracetamol en tabletas de liberación modificada también proporciona alivio efectivo y temporal del dolor y la molestia asociados con el dolor de cabeza, dolor de cabeza por tensión, dolores menstruales, dolor dental y dolor luego de procedimientos dentales, gripa y resfrío. Reduce la fiebre.

Contraindicaciones: El paracetamol en tabletas de liberación modificada es contraindicado en pacientes con una historia previa de hipersensibilidad o reacción idiosincrática al paracetamol o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias: La enfermedad subyacente de hígado aumenta el riesgo de daño a ese órgano relacionado con paracetamol. Los pacientes que hayan sido diagnosticados con insuficiencia de hígado o riñón deben buscar asesoramiento médico antes de tomar este medicamento.

Si los síntomas persisten, debe buscarse asesoramiento médico.
Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia para el Paracetamol Tabletas de Liberación Modificada por 665 mg (DOLVIO) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario, adicionalmente solicita la aprobación del inserto versión 00, para el producto de la referencia.

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

3.2.2 TRATOBEN 2.5 mg

Expediente : 20099153
Radicado : 2015125561
Fecha : 26/05/2016
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de metotrexato.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: Metotrexato está indicado solo o en combinación con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblasticas agudas, leucemias meníngeas, cariocarcinoma, tumores linfoblasticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cérvix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Otras enfermedades: Psoriasis, Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Contraindicaciones: Metotrexato está contraindicado en embarazo, lactancia, alveolitis pulmonar y disfunciones hepáticas y/o renales.

Advertencias: No se debe administrar Metotrexato durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar el embarazo durante un periodo mínimo de tres meses después de recibir tratamiento con metotrexato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004250 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.25, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio Farmacocinético de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.2.3 TOPIRAMATO TABLETAS 25MG
TOPIRAMATO TABLETAS 50MG
TOPIRAMATO TABLETAS 100MG

Expediente : 20102195
Radicado : 2015155490 / 2016074632
Fecha : 03/06/2016
Interesado : Willow Pharma S.A.S.
Fabricante : Hangzhou Minsheng BinJiang Pharmaceutical Co., Ltd.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Topiramate
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Topiramate
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Topiramate

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como coadyuvante en pacientes con crisis epilepticas parciales con o sin crisis secundarias generalizadas. Crisis parciales en niños. Sindrome lennox-gastaut en adultos y niños. Crisis convulsiva tonico – clonico generalizadas en adultos y niños. Monoterapia y migraña

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia, niños menosres de 12 años. Debe ser retirado gradualemnte para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposicion a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de formacion de calculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratacion para reducir este riesgo. Produce ideas de autolesion o suicidio.

Miopía aguda y secundaria, cierre angular glaucoma, defectos del campo visual. Oligohidrosis e hipertermia, acidosis metabólica, conductas e ideas suicidas, reacciones adversas cognitivas / neuropsiquiátricos. Toxicidad fetal. Retiro de fármacos antiepilépticos (FAE), muerte súbita inexplicada en la epilepsia (sudep), hiperamonemia y encefalopatía (sin y con uso concomitante de ácido valproico), cálculos renales, hipotermia con uso concomitante de ácido valproico, parestesia.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal, función hepática disminuida, monitoreo: pruebas de laboratorio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora presenta respuesta al Auto No. 2016004252 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.20, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Biodisponibilidad para el Topiramato Tabletas y la aprobación del inserto en versión 1, para el producto de la referencia.

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

3.2.4 CREATINON

Expediente : 20103659
Radicado : 2015168301 / 2016074221
Fecha : 03/06/2016
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : West Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozole.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopaúsicas 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 menopaúsicas 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 antiestrógenos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino premenopáusico Embarazo Lactancia.

Advertencias: En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004254 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

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

3.2.5 DOXICICLINA SR

Expediente : 20103615
Radicado : 2015168108 / 2016075480
Fecha : 07/06/2016
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación modificada

Indicaciones: Está indicado para reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea facial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclina o a alguno de los excipientes.

Bebés y niños hasta los 12 años.

Segundo y tercer trimestre del embarazo.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometido a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Advertenvcias: Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para inducir niveles plasmáticos inferiores al umbral antimicrobiano. Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones provocadas por organismos sensibles (o presuntamente sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento. Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos. Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidosis. Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias. Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40 mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los paciente tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a esta dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las tetraciclinas puede provocar un aumento del Nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que éste no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal.

Hay que tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

Hay que recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina, y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis seudomembranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis seudomembranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Éste puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestaciones oculares de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administró tetraciclina oral a dosis de 25 mg/kg cada 6 horas, se ha observado una reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (esto es, anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (esto es, administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004253 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.10 con el fin de continuar con el proceso de

aprobación del estudio de equivalencia in vitro, en el cual se compararon los perfiles de disolución a diferentes pHs (1.2; 4.5; 6.0 y; 6.8) del producto Doxiciclina SR cápsulas, que contiene doxiciclina 40 mg de liberación modificada, contra el productor innovador o referencia en el mercado, Oracea, que contiene 40 mg de doxiciclina de liberación modificada con registro INVIMA: 2015M-0016283 cuyo titular es Laboratorios Galderma S.A.

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

3.2.6 RABICID 20

Expediente : 20110163
Radicado : 2016071743
Fecha : 31/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Rabeprazol sódico.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada.

Indicaciones: Curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos
El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) en la curación y el alivio sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (GERD). Para aquellos pacientes que no se han curado luego de 8 semanas de tratamiento, pueden considerarse 8 semanas adicionales de tabletas de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada

Mantenimiento de la curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos
El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para mantener la curación y la reducción en la tasa de recurrencia de los síntomas de acidez en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (Mantenimiento de GERD).
Los estudios controlados no se extienden más allá de 12 meses.

Tratamiento de los síntomas de GERD en adultos
El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de la acidez diurna y nocturna y de otros síntomas asociados con el GERD en adultos por hasta cuatro semanas.

Curación de ulceras duodenales en adultos
El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (hasta 4 semanas) en la curación y alivio sintomático de úlceras duodenales. La mayoría de los pacientes sanan dentro de 4 semanas.

Erradicación de Helicobacter pylori para reducir el riesgo de recurrencia de ulceras duodenales en adultos.

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, en combinación con la amoxicilnia y la caritromicina como parte de un régimen de tres medicamentos, es indicado para el tratamiento de pacientes con infección por H. pylori y enfermedad de úlcera duodenal (activa o sufrida en los 5 años anteriores) para erradicar el H. pylori. Se ha demostrado que la erradicación del H. pylori reduce el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal.

En los pacientes en los que fracasa la terapia debe hacerse una prueba de susceptibilidad. Si se demuestra resistencia a la claritromicina o no es posible la prueba de susceptibilidad, debe instituirse una terapia antimicrobiana alternativa.

Tratamiento de condiciones hipersecretorias patológicas en adultos, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a largo plazo de las condiciones hipersecretorias patológicas, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison.

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores
El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores por 8 semanas.

Tratamiento de GERD en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad
El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica en niños de 1 a 11 años de edad por hasta 12 semanas.

Contraindicaciones: El rabeprazol se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida al rabeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la fórmula. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxis, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial aguda, y urticaria.

Advertencias: Presencia de malignidad gástrica

La respuesta sintomática a la terapia con rabeprazol no precluye la presencia de malignidad gástrica.

Los pacientes que se recuperaron de GERD fueron tratados por hasta 40 meses con rabeprazol y monitoreados con serias biopsias gástricas. Los pacientes sin infección por H. pylori (221 de 326 pacientes) no tuvieron cambios patológicos clínicamente importantes en la mucosa gástrica. Los pacientes con infección por H. pylori en la línea base (105 de 326 pacientes) tuvieron inflamación leve a moderada en el cuerpo gástrico o inflamación leve en el antro gástrico. Los pacientes con niveles leves de infección o inflamación del cuerpo gástrico tendieron a cambiar a moderada, mientras que aquellos de niveles moderados en la línea base tendieron a seguir estables. Los pacientes con niveles leves de inflamación o infección del antro gástrico tendieron a permanecer estables. En la línea base, el 8% de los pacientes tuvieron atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 15% tuvo atrofia en el antro gástrico. En el punto final, el 15% de los pacientes tuvo atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 11% tuvo atrofia en el antro gástrico. Aproximadamente el 4% de los pacientes tuvo metaplasia intestinal en algún momento durante el seguimiento, pero no se observaron cambios consistentes.

Uso concomintante con warfarina
Las interacciones en estado estable de rabeprazol y warfarina no han sido adecuademente evaluadas en los pacientes. Ha habido reportes de elevación del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) - INR y tiempo de protrombina en los pacientes que recibieron un inhibidor de la bomba de protones y warfarina concomitantemente. Los incrementos del INR y el tiempo de protrombina pueden ocasionar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados concomitantemente con una bomba inhibidora de protones y warfarina podrían necesitar ser monitoreados por elevaciones en INR y el tiempo de protrombina.

Nefritis intersticial aguda
Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (PPI por sus siglas en inglés) incluyendo el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con PPI y se atribuye generalmente a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Debe descontinuarse el uso del rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cyanocobalamina (vitamina B-12)
El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de ácidos por un largo período de tiempo (más de 3 años por ejemplo) puede ocasionar la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo o aclohidria. Se ha reportado la ocurrencia de raros casos de deficiencia de cianocobalamina en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si son observados los síntomas clínicos consistentes con déficit de cianocobalamina.

Diarrea asociada al clostridium difficile
Estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con PPI, como el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada puede asociarse con un riesgo elevado de diarrea asociada al Clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse para diarrea que no mejora [ver Reacciones adversas]. Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Se ha reportado diarrea asociada al Clostridium difficile (CDAD) con el uso de todos los agentes antibacteriales.

Fractura ósea
Varios estudios observacionales en adultos publicados sugieran que la terapia con PPI puede estar asociada con un incremento en el riesgo por fracturas de cadera, muñeca o espina relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se incrementó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como múltiples dosis diarias, y una terapia con PPI prolongada (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados de acuerdo a lo establecido por las directrices de tratamiento establecidas.

Hipomagnesemia
La hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con PPI por lo menos por 3 meses, o un año en la mayoría de los casos. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmia, y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere reposición del magnesio y descontinuación del PPI. Para pacientes a los que les espera un tratamiento prolongado o que toman PPI con medicamentos tales como digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (diuréticos por ejemplo), los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del tratamiento con PPI y periódicamente.

Uso concomitante de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada con metotrexato
La literatura sugiere que el uso concomitante de los PPI con metotrexato (primordialmente en altas dosis; ver información de prescripción del metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, posiblemente ocasionando toxicidades por metotrexato. Cuando se administren altas dosis de metotrexato, debe considerase un retiro temporal de los PPI en algunos pacientes

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de Estudio de Bioequivalencia para el Rabeprazol Sódico Tabletas de Liberación Retardada por 20 mg (RABICID 20)

perteneciente a ALKEM LABORATORIES LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario, adicionalmente se solicita la aprobación del inserto versión 00 para el producto de la referencia.

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

3.2.7 ELOIRA

Expediente : 20110970
Radicado : 2016080636
Fecha : 16/06/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: cada sistema intrauterino hormonal contiene 52mg levonorgestrel.

Forma farmacéutica: Sistema de liberación hormonal intrauterino

Indicaciones: Anticoncepción, Menorragia idiopática y profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo conocido o sospechado. Enfermedad pélvica inflamatoria actual o intercurrente. Infección del aparato genital inferior femenino. Endometritis postparto. Antecedente de aborto aséptico, durante los tres meses anteriores a la inserción del dispositivo. Cervicitis. Displasia cervical. Malignidad uterina o cervical. Tumores dependientes de progestágenos. Anomalía uterina congénita o adquirida, incluyendo los miomas que deforman la cavidad endometrial. Condiciones que predispongan a una susceptibilidad aumentada a las infecciones. Enfermedad hepática aguda o tumores hepáticos.

Precauciones y advertencias:

- Eloira® es un sistema intrauterino de liberación hormonal. Eloira está compuesto por una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo mecanismo de acción local permite un efecto local que controla y sirve para el tratamiento de la menorragia idiopática y la prevención de la hiperplasia endometrial.
- Eloira® está compuesto por una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo mecanismo de acción local le permite ofrecer un efecto anticonceptivo, altamente eficaz y seguro para la usuaria.

- Siempre se debe establecer la causa de la menorragia, antes de iniciar el tratamiento con Eloira. Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos que se pueden asociar a cáncer, pólipos o patologías endometriales y/o miometriales, que podrían requerir tipos específicos de tratamiento.
- Eloira® no es el método de tratamiento de primera elección para mujeres jóvenes nulíparas, ni para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.
- No se recomienda el uso de Eloira® como un anticonceptivo de emergencia o postcoital.
- Está contraindicado el uso de Eloira® durante el embarazo, ya sea que este sea conocido o sospechado. Si la paciente queda en embarazo durante el tiempo de tratamiento con Eloira®, se sugiere el retiro del dispositivo, con el fin de disminuir el riesgo o la posibilidad de un aborto o parto prematuro. Aunque el retiro de los sistemas hormonales intrauterinos se puede asociar a un riesgo de aborto espontáneo, este riesgo es menor a aquel que se puede observar, si los dispositivos intrauterinos permanecen a lo largo del curso de la gestación. Si Eloira® no puede ser retirado, a la paciente se le deben informar y explicar con claridad los riesgos de la exposición hormonal o las consecuencias de un aborto o parto prematuro, incluyendo aquellos que podrían afectar al feto o neonato. Se recomienda el control estricto y cuidadoso de este tipo de gestaciones.
- Las pacientes con antecedentes de embarazo ectópico, infecciones pélvicas o cirugías tubáricas, tienen riesgos mayores de presentar un embarazo ectópico, en caso de quedar embarazadas durante el tiempo de tratamiento con Eloira®. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en aquellas pacientes usuarias de Eloira®, que presenten dolor abdominal inferior de inicio reciente, asociado a sangrado vaginal, todos ellos después de un tiempo de amenorrea.
- La matriz activa de Eloira® está compuesta de Levonorgestrel. El consumo de Levonorgestrel durante la lactancia materna no afecta la cantidad o la calidad de la leche materna. Las concentraciones de Levonorgestrel en la leche materna (aproximadamente 0.1% de la dosis diaria) no representan un riesgo para el bebe lactante. Eloira puede ser usado como método de tratamiento durante la lactancia, después de trascurridas seis semanas de puerperio.
- Durante los primeros meses de tratamiento con Eloira®, se pueden presentar sangrados irregulares o manchados. Por esta razón, siempre se debe estudiar la posibilidad o presencia de patología endometrial, antes de la inserción de Eloira®.
- El desarrollo gradual de oligomenorrea o amenorrea es esperable durante el tiempo de tratamiento con Eloira®. Aproximadamente la mitad de las mujeres que usan sistemas intrauterinos de liberación hormonal, pueden llegar a desarrollar oligoamenorrea.
- Siempre se debe descartar la posibilidad de un embarazo o de patología endometrial, si se presenta una irregularidad hemorrágica durante el tiempo de tratamiento con Eloira®. Dicha condición es más relevante, si el episodio de sangrado ha estado precedido de un tiempo prolongado de amenorrea.

- No se recomienda el uso de Eloira® en pacientes con Migraña, Migraña focal acompañada de pérdida asimétrica de la visión o de otros síntomas sugestivos de isquemia cerebral transitoria, excepción hecha de que el criterio médico considere un balance beneficio-riesgo favorable para la paciente.
- No se recomienda el uso de Eloira® en pacientes con Cefalea excepcionalmente intensa, Ictericia, Hipertensión arterial no controlada, antecedentes previos de enfermedad cerebro-vascular o infarto del miocardio, excepción hecha de que el criterio médico considere un balance beneficio-riesgo favorable para la paciente.
- La inserción de Eloira® y su posterior utilización, se puede realizar con precaución en aquellas pacientes con cardiopatías congénitas o valvulopatias que conlleven riesgo de endocarditis infecciosa. Siempre se debe administrar profilaxis antibiótica en este tipo de pacientes, antes de la inserción o el retiro de Eloira®.
- Las dosis diarias bajas de Levonorgestrel se pueden asociar a modificaciones en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas que sean usuarias de Eloira®, deben mantener un estricto control de sus concentraciones séricas de Glucosa.
- Eloira® se puede usar como tratamiento preventivo de la hiperplasia endometrial; los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel han demostrado ser útiles en la prevención de hiperplasia endometrial, incluso durante el curso de un tratamiento sustitutivo de estrógenos. Como aún no existen estudios que hayan demostrado el efecto que tendría sobre el tejido mamario, la adición de Levonorgestrel a la terapia hormonal estrogénica, se recomienda el control periódico mamográfico o ecográfico en las pacientes tratadas bajo esta condición.
- Eloira® no debe ser insertado para inicio de tratamiento en aquellas pacientes con infecciones vaginales o pélvicas activas. Aunque el riesgo es extremadamente bajo, existe la posibilidad de que la colocación de un dispositivo intrauterino pueda derivar en una infección severa; este riesgo se aumenta, si la paciente presenta flujos, descargas cervico-vaginales o infecciones pélvicas activas. En caso de que una infección pélvica se presente durante el tiempo de tratamiento con Eloira®, se recomienda el retiro inmediato del sistema hormonal intrauterino.
- Durante el tiempo de tratamiento con sistemas hormonales intrauterinos, las usuarias en edad fértil pueden presentar ciclos ovulatorios con formación de folículos. La mayoría de las veces estos ciclos son asintomáticos, aunque en ocasiones la ruptura folicular se puede asociar a dolor pélvico leve. En un pequeño porcentaje de usuarias (7%), se pueden evidenciar quistes ováricos como una reacción adversa a los sistemas hormonales intrauterinos. Ante el hallazgo de un quiste ovárico durante el tiempo de tratamiento con Eloira, se sugiere el seguimiento ecográfico del mismo y de acuerdo a la evolución y el criterio médico, la adopción de una conducta de tratamiento.
- La inserción de dispositivos intrauterinos se puede asociar al riesgo de perforación uterina. La tasa de perforaciones derivada de la inserción de cualquier tipo de dispositivo intrauterino está alrededor de 1.3/1000 colocaciones. Este riesgo se puede aumentar en mujeres lactantes o en pacientes con úteros retrovertidos fijos.

En caso de que se presente una perforación uterina durante la inserción de Eloira®, se debe retirar inmediatamente el sistema hormonal intrauterino.

- El brazo largo que compone el eje vertical de Eloira®, está unido en su terminación a unos hilos que deben quedar libres en la vagina; estos hilos permiten el examen periódico y/o el retiro sencillo del sistema hormonal intrauterino. En caso de que los hilos se pierdan o no sean visibles, se sugiere descartar la posibilidad de un embarazo y confirmar la ubicación intrauterina de Eloira, mediante un examen ecográfico o radiológico.
- Un porcentaje bajo de usuarias de sistemas hormonales intrauterinos pueden expulsar el Dispositivo, durante el tiempo de tratamiento. Los síntomas que pueden sugerir este tipo de evento son el dolor pélvico de inicio súbito y el sangrado genital. Ante este tipo de síntomas, se sugiere la consulta con el médico tratante con el fin de verificar la ubicación intrauterina de Eloira®. Si se halla una expulsión parcial de Eloira® hacia el canal endocervical o la vagina, se recomienda el retiro del sistema hormonal intrauterino y la inserción de un nuevo dispositivo de Eloira®.

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

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

3.2.8 FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg)

Expediente : 20104171
Radicado : 2015171676 / 2016077609
Fecha : 10/06/2016
Interesado : Quirupos LTDA
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 100mg de Fenitoina Sodica

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: la fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004256, emitido mediante acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación perfiles plasmaticos comparativos entre fenin (fenitoina 100mg capsula) vs. epamin (fenitoina 100mg capsula) mediante los cuales se demuestra la equivalencia farmaceutica entre las dos formulaciones.

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

3.2.9 TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972
Radicado : 2015157089
Fecha : 25/11/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimeinto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11

3.2.10 TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116
Radicado : 2015157849
Fecha : 26/11/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos

Tiroxin 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimeinto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.11 TIROXIN 100 mcg TABLETAS

Expediente : 42722
Radicado : 2015170504
Fecha : 17/12/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimeinto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.12. METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20086741
Radicado : 2014163521 / 2015059520 / 2015071664
Fecha : 05/06/2015

Fecha C.R. : 09/03/2016
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: El metoprolol es un betabloqueante cardioselectivo. Se ha descrito que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y que tiene una pequeña o nula actividad como estabilizador de membrana. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. También está contraindicado en pacientes con asma bronquial, broncoespasmo, acidosis metabólica, hipoglicemia, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015004318, emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.7 en el sentido de allegar los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia:

- Se adjuntan los perfiles tanto del metropolol tartrato 50mg tableta recubierta lote 3138073 (laboratorios La Sante) como del Betaloc 50mg tabletas recubiertas lote 34323 (Astrazanenca), donde se evidencia que para los dos medios (pH 4,5 y pH6, 8) el producto a los 30 minutos ha liberado más del 85% por lo tanto se considera de rápida disolución y no aplica el cálculo de F1 y F2.

- Se adjuntan los resultados de valoración tanto del metropolol tartrato 50mg tabletas recubiertas lote 3138073 (Laboratorios La Sante) obteniéndose un valor de 101.5mg/tableta como del Betaloc 50mg tabletas recubiertas lote 34323 (Astrazeneca) obteniéndose un valor de 97.5mg/tableta, valores que se encuentran cercanos y dentro de especificación.

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.

3.2.13. PLENICA® 300 mg

Expediente : 20107937
Radicado : 2016046711
Fecha : 12/04/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A..I.C.F.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pregabalina está indicada para el tratamiento de dolor neuropático en adultos. Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con ó sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento de dolor neuropatico central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.
El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de Bioequivalencia de Pregabalina fabricado por Roemmers S.A.I.C.F. cápsula 300 mg con respecto al producto de referencia Lyrica® cápsula 300mg producido por Pfizer, ciego simple, cruzado de dos fases, dos secuencias, aleatorizado, unidosis, en voluntarios sanos en ayuno. Lo anterior con el fin de realizar la solicitud de registro sanitario del producto Plenica® Cápsulas 300 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar carta de aprobación del protocolo por parte de un comité de ética certificado. Adicionalmente el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia.

La Sala considera que el interesado debe indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio, asi como el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia, expresar los resultados en las mismas unidades de concentración para el producto de referencia y el test (diferencia no debe superar el 5%).

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema e indicar la razón para utilizar como criterio de aceptación el 15% en el coeficiente de variación para los resultados de la validación, siendo 5% lo usualmente aceptado.

Por último la Sala solicita al interesado se aclarare porqué se incluye dentro de los criterios para reanálisis "por petición del patrocinador" y aclarar cuáles fueron las muestras que fueron reanalizadas por "niveles inconsistentes" y cómo afectan el resultado de los parámetros farmacocinéticos (ABC y Cmáx). Finalmente la Sala solicita al interesado se indique cuál fue el porcentaje de extrapolación de ABC0-inf frente a ABC0-t y describir cómo fue realizado el cálculo.

3.2.14. LEFLUNEX 10mg
LEFLUNEX 20mg
LEFLUNEX 100mg

Expediente : 20107854
Radicado : 2016045539
Fecha : 08/04/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida.
Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida
Cada tableta contiene 100mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante), lactancia y menores de 18 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia de los

Productos Leflunex 10mg, 20mg y 100mg, los cuales demuestran la Bioequivalencia con el producto de Referencia Arava* de Aventis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la fórmula cualicuantitativa para las concentraciones de 10mg y de 20mg, el certificado de análisis del producto terminado para las concentraciones de 10mg, 20mg y 100mg para los lotes usados en el estudio, allegar cromatogramas donde se evidencie adecuabilidad del sistema (sistem suitability), fecha de inyección y adquisición, ya que en los que reposan en el expediente no se visualiza y allegar perfiles de disolución comparativos y a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y sin tensoactivo con la validación como lo indica la resolución 1124 de 05 de abril de 2016, considerando que los perfiles de disolución allegados fueron realizados utilizando Tween 20.

Adicionalmente la Sala considera que dado que los estudios fueron realizados en el 2005, el interesado debe allegar soportes donde se evidencie que no hay cambios en materia prima (API), proceso de fabricación para las concentraciones de 10mg y 20mg.

Finalmente la Sala considera que el interesado debe adjuntar el soporte que demuestre que el centro donde se realizaron los perfiles y el estudio in vivo está certificados o reconocido por una autoridad de referencia en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.2.15. LEVETIRACETAM

Expediente : 20108203
Radicado : 2016050561
Fecha : 18/04/2016
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis

mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al Levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes. Niños menores de 4 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio farmacocinético de Levetiracetam 1000 mg tabletas recubiertas liberación inmediata.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe adjuntar las curvas de concentración plasmática vs tiempo para cada voluntario, para el test y la referencia. Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe adjuntar el certificado del estándar primario de levetiracetam.

La Sala solicita se aclarare en el ítem 8 del protocolo, que corresponde a la compensación económica, a que se refiere la frase "funcionamiento normal del organismo". ¿Quiere decir que la compensación depende de los resultados del análisis farmacocinético?

Finalmente la Sala considera que el interesado debe allegar en un archivo de Excel las concentraciones plasmáticas y los resultados obtenidos para cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio.

También la Sala considera que el interesado debe aclarar cuál fue el estándar interno usado en la cuantificación del principio activo en las muestras de los voluntarios.

La Sala solicita al interesado se allegue el certificado de producto terminado para el lote empleado en el estudio in vivo, para el producto test y para la referencia, en donde se encuentre el resultado de la prueba de potencia /assay y allegar los resultados de la prueba de selectividad y de educabilidad del sistema para el estudio in vivo, ya que no se encontró dentro de la validación de la metodología analítica presentada.

La Sala considera que el interesado debe allegar mínimo 20% de los cromatogramas obtenidos en la cuantificación de las muestras de los voluntarios, donde sea posible observar la fecha de adquisición ya que con los adjuntos no es posible hacer trazabilidad.

Por último la Sala solicita aclarar cómo se establecieron las 36 horas como punto final para la toma de muestras de los voluntarios, aclarar cómo se calcula el porcentaje de extrapolación para AUC de cero a infinito, aclarar cuál es el tamaño del lote industrial y cual el del lote usado en el estudio de bioequivalencia.

3.2.16. PROPRANOLOL CLORHIDRATO 40 mg TABLETAS
PROPRANOLOL CLORHIDRATO 80 mg TABLETAS

Expediente : 19963704
Radicado : 2016039408
Fecha : 29/03/2016
Interesado : Genfar S.A
Fabricante : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 40mg de Propranolol Clorhidrato. C.S. Cada tableta contiene 80mg de Propranolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensor, profilaxis de la migraña. Coadyuvante en la profilaxis para disminuir la morbilidad post infarto del miocardio.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabolica, bradicardia sinusal o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.
Contiene tartrazina que puede producir reacciones alergicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafilactico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia del medicamento Propranolol 80mg y perfiles de disolución para Propranolol 40mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar por qué se usó como referencia un producto diferente al establecido en la resolución 1124 de 2016. Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe adjuntar el soporte que demuestre que la institución que desarrolló el estudio de bioequivalencia está certificada o reconocida por una autoridad de referencia en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Por último la Sala considerando que el estudio fue realizado en 2006 debe certificar que desde ese momento a la fecha no se han presentado cambios en la formulación, el proceso de fabricación, los proveedores de materias primas, entre otros, que puedan afectar el proceso de absorción del fármaco.

3.2.17. LETROZOL DENK 2,5 mg

Expediente : 20096333
Radicado : 2016053142
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Arias Fajardo Abogados Ltda.
Fabricante : Douglas Pharmaceuticals Fiji Ltd y Douglas Manufacturing Ltd

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales. Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión considera que el interesado debe allegar los resultados correspondientes al parámetro de selectividad ya que no se encontraron dentro de la validación de la metodología analítica; esta debe realizarse antes del estudio y que es necesario allegar los datos primarios y los soportes cromatográficos correspondientes.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe allegar el documento pertinente que demuestre que el centro en donde se realizó el estudio de bioequivalencia está certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

Finalmente la Sala considera que como el estudio fue realizado en 2007 el inetresado debe aclarar si desde ese momento hasta la fecha ha presentado alguna modificación técnica en el procedimiento de fabricación, formula cuali-cuantitativa , técnica de análisis, origen de las materias primas (API), fabricante que pueda afectar el proceso de absorción del fármaco.

3.2.18. EVEROLIMUS

Expediente : 20108478
Radicado : 2016053488
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante : BDR Pharmaceuticals International Pvt. Ltd

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de Everolimus
Cada tableta contiene 10mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con carcinomas de células renales en estadío avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamientos con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET). Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (NET por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a otros derivados de la rapamina o a cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia de Everolimus 10 mg en comparación con Afinitor 10mg y perfiles de disolución de Everolimus 5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar allegar el documento que demuestre que el centro en el cual se realizó el estudio de bioequivalencia se encuentra certificado por una de las agencias de referencia establecidas en la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe adjuntar la fórmula cualicuantitativa para la concentración de 5 mg y debe allegar los perfiles de disolución comparativos para las tabletas de 5 mg frente a la de 10 mg a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 junto con la validación de la metodología analítica completa.

3.2.19. KEPERTAN

Expediente : 20025588
Radicado : 2016047684
Fecha : 13/04/2016
Interesado : A-H Robins S.A.S
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
-Como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en paciente epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticada.
-Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.
-En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.

-El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia (in vitro), perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica y también indicar cuáles fueron los tiempos utilizados en el cálculo del f2 para los pH 1,2 y 6.8.

La Sala considera que el interesado debe tener en cuenta que el principio activo Levetiracetam es clase III de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica y para optar a biexención debe demostrar muy rápida disolución a los tres pHs y en este caso se está cumpliendo únicamente para el pH 4.5.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado que para fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

Por ultimo la Sala considera que el interesado debe allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia (diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%) y debe aclarar a qué pH corresponden los resultados del folio 117 (pH 4.5 o 6.8).

3.2.20. FRAMEBIN

Expediente : 20100205
Radicado : 2015134300 / 2016052046
Fecha : 20/04/2016
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición:
Cada cápsula contiene 1mg de Tacrolimus
Cada cápsula contiene 5mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de hígado o riñón. Se recomienda que se utilice de manera concomitante con corticoesteroides.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002769, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia entre Framebin 1mg, 5mg y Prograf 5mg cápsulas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para las tabletas de 5mg frente al producto Prograf y negar los perfiles de disolución para la concentración de 1mg ya que sólo se realizaron a pH 4.5

3.2.21. ERLOTINIB

Expediente : 20107770
Radicado : 2016044595
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Corealis Pharma, Canada for Pharmascience INC.,
Fabricante : Willow Pharma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 163.92 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Erlotinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas (CPCNP) después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia previo y cuyo estado de expresión de EGFR es positivo o desconocido. También está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable después de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea estándar basada en platino y como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado (estadio III b, no susceptible de tratamiento curativo) o metastásica (etapa IV) con activación de las mutaciones de EGFR. Erlotinib debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de salud calificado con experiencia en el tratamiento y manejo de pacientes con cáncer

Contraindicaciones: Erlotinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a erlotinib o a cualquiera de los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de biodisponibilidad y aprobación del inserto versión 1 del 8 de Diciembre de 2014 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 el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente la Sala solicita indicar el folio en el cual se adjuntó el protocolo de la validación de la metodología analítica.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.3.1 ISOPTO MAXIDEX® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 111058
Radicado : 2016071368
Fecha : 27/05/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 1mg de Dexametasona Micronizada

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Afecciones Inflamatorias Oftalmicas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento lesiones tuberculosas y virales de la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos.

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.
- Armonización de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.
- Información para prescribir TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.

Nuevas dosificación:

Posología y modo de administración

Posología
- Aplicación tópica (1 o 2 gotas en el saco conjuntival).
- Inflamación grave o aguda: cada 30 a 60 minutos como terapia inicial, reduciendo la frecuencia hasta descontinuar a medida que la inflamación disminuya.
- Inflamación crónica: cada 3 a 6 horas, o la frecuencia que sea necesaria. Reduciendo la frecuencia hasta descontinuar a medida que la inflamación disminuya.
- Alergias o inflamación menor: cada 3 a 4 horas hasta que se obtenga la respuesta deseada. Reduciendo la frecuencia hasta descontinuar a medida que la inflamación disminuya.

El prolongamiento del tratamiento por varios días debe ser llevado a cabo solo bajo la supervisión médica

Modo de administración

Para uso ocular.

Agite bien antes de usar.

Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

No dejar que la punta del gotero toque el ojo.

Se recomienda la oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de los productos medicinales administrados por vía oftálmica y ocasionar una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.

Poblaciones especiales:

Uso en niños

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la suspensión oftálmica isopto* maxidex* en niños.

Uso en pacientes geriátricos

- No se ha observado ninguna diferencia general en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

- La suspensión oftálmica isopto* maxidex* no se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática o renal

Nuevas indicaciones armonizadas:

Los corticoesteroides son administrados tópicamente a la conjuntiva para el alivio sintomático de alergias que responden a corticoesteroides y condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica o vernal , queratitis por acné rosácea, queratitis puntacta superfial, queratitis por herpes zoster, uveítis, iritis, y ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas cuando el riesgo inherente del uso de esteroides esté aceptado para obtener un disminución oportuna en edema e inflamación, heridas corneales por sustancias químicas, radiación, o quemaduras térmicas, o por penetración de cuerpos extraños.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

- Infecciones bacterianas agudas sin tratar.
- Queratitis por herpes simple.
- Vaccinia, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva.
- Enfermedades micóticas de estructuras oculares o infecciones oculares parasitarias sin tratar.
- Infecciones oculares micobacterianas.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

- El uso prolongado de corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos del campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior. En pacientes que reciben tratamiento prologando con corticoesteroides oftálmicos, se debe verificar la presión intraocular de manera rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos puesto que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse más temprano que en los adultos. El riesgo de elevación de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o formación de cataratas aumenta en pacientes con predisposición (por ejemplo, diabetes).

- El síndrome de cushing y/o supresión adrenal puede ocurrir asociado a la absorción sistémica de dexametasona oftálmica tras terapia intensiva o de largo plazo en pacientes con condiciones predisponentes, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir.en estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino disminuido progresivamente.

- Los corticoesteroides pueden reducir la resistencia ante infecciones bacterianas, virales, micóticas, o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.

- La infección micótica se debe sospechar en pacientes con ulceración corneal persistente. La terapia con corticoesteroides se debe suspender si se presenta una infección micótica.

- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden ralentizar la sanación de heridas corneales. También se sabe que los aine tópicos frenan o demoran la curación. El uso concomitante de aine tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de curación

- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se sabe que se presentan perforaciones con el uso de corticoesteroides tópicos.
- El uso de lentes de contacto no es recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. La suspensión oftálmica isopto® maxidex® suspensión oftálmica

estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Sin embargo, si el profesional de la salud considera apropiado el uso de lentes de contacto, se debe indicar a los pacientes que extraigan los lentes de contacto antes de la aplicación de la suspensión oftálmica isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril y esperen al menos 15 minutos antes de volverlos a insertar.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad
No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de dexametasona sobre la fertilidad. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. La Dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata inducido con gonadotropina coriónica.

Embarazo
No hay estudios adecuados o bien controlados que evalúen el uso de isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo ha sido asociado con un incremento en el riesgo de retardo en el crecimiento intra-uterino. Los niños nacidos de madres que han recibido dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anormalidades fetales en conejos.

Isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril no está recomendado durante el embarazo.
Lactancia
Es desconocido si isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril es excretado en la leche humana. No se tienen datos disponibles sobre el paso de la dexametasona a la leche humana. No es probable que la cantidad de dexametasona sea detectable en leche humana o capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso del producto por parte de la madre.

El riesgo al niño lactante no puede ser excluido. La decisión de continuar con el amamantamiento o descontinuar/abstenerse de la terapia debe ser tomada teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria
La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINE tópicos pueden incrementar el potencial de problemas de sanación corneal.
- En pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden ser aumentadas.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril y se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raro (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano o sistema	**Términos Preferidos MedDRA (v.18.1)**
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: disgeusia
Trastornos oculares	Común: malestar ocular Poco común: queratitis, conjuntivitis, ojo seco, tinción con colorante vital en la córnea presente, fotofobia, visión borrosa, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, aumento del lagrimeo, sensación anormal en el ojo, costras en el borde del párpado, irritación ocular, hiperemia ocular.

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la farmacovigilancia post comercialización incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano o sistema	**Términos Preferidos MedDRA (v.18.1)**
Trastornos del sistema inmunológico:	Desconocido: hipersensibilidad
Desordenes endocrinos	Desconocido: Síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal
Trastornos del sistema nervioso:	Desconocido: mareos, cefaleas
Trastornos oculares:	Desconocido: glaucoma, queratitis ulcerativa, aumento de la presión intraocular, agudeza visual reducida, erosión corneal, ptosis palpebral, dolor ocular, midriasis

Sobredosis

- Una sobredosis ocular de Isopto® Maxidex® Suspensión Oftálmica Estéril se puede eliminar del(los) ojo(s) con agua tibia.

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adversos adicionales con una sobredosis ocular aguda de este producto o en el evento de ingestión accidental del contenido de un frasco.

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:

- **Inserto TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.**
- **Información para prescribir TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis.**

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Posología y modo de administración

Posología:

- **Aplicación tópica (1 o 2 gotas en el saco conjuntival).**
- **Inflamación grave o aguda: cada 30 a 60 minutos como terapia inicial, reduciendo la frecuencia hasta descontinuar a medida que la inflamación disminuya.**
- **Inflamación crónica: cada 3 a 6 horas, o la frecuencia que sea necesaria. Reduciendo la frecuencia hasta descontinuar a medida que la inflamación disminuya.**
- **Alergias o inflamación menor: cada 3 a 4 horas hasta que se obtenga la respuesta deseada. Reduciendo la frecuencia hasta descontinuar a medida que la inflamación disminuya.**

El prolongamiento del tratamiento por varios días debe ser llevado a cabo solo bajo la supervisión médica.

Modo de administración

Para uso ocular.

Agite bien antes de usar.

Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

No dejar que la punta del gotero toque el ojo.
Se recomienda la oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de los productos medicinales administrados por vía oftálmica y ocasionar una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.

Poblaciones especiales:

Uso en niños

- **No se ha establecido la seguridad y eficacia de la suspensión oftálmica isopto* maxidex* en niños.**

Uso en pacientes geriátricos

- **No se ha observado ninguna diferencia general en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes**

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

- **La suspensión oftálmica isopto* maxidex* no se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática o renal**

Indicaciones:

Los corticoesteroides son administrados tópicamente a la conjuntiva para el alivio sintomático de alergias que responden a corticoesteroides y condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica o vernal , queratitis por acné rosácea,

queratitis puntacta superfial, queratitis por herpes zoster, uveítis, iritis, y ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas cuando el riesgo inherente del uso de esteroides esté aceptado para obtener un disminución oportuna en edema e inflamación, heridas corneales por sustancias químicas, radiación, o quemaduras térmicas, o por penetración de cuerpos extraños.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes**
- **Infecciones bacterianas agudas sin tratar.**
- **Queratitis por herpes simple.**
- **Vaccinia, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva.**
- **Enfermedades micóticas de estructuras oculares o infecciones oculares parasitarias sin tratar.**
- **Infecciones oculares micobacterianas.**

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

- **El uso prolongado de corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos del campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior. En pacientes que reciben tratamiento prologando con corticoesteroides oftálmicos, se debe verificar la presión intraocular de manera rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos puesto que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse más temprano que en los adultos. El riesgo de elevación de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o formación de cataratas aumenta en pacientes con predisposición (por ejemplo, diabetes).**

- **El síndrome de cushing y/o supresión adrenal puede ocurrir asociado a la absorción sistémica de dexametasona oftálmica tras terapia intensiva o de largo plazo en pacientes con condiciones predisponentes, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir.en estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino disminuido progresivamente.**

- **Los corticoesteroides pueden reducir la resistencia ante infecciones bacterianas, virales, micóticas, o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.**

- **La infección micótica se debe sospechar en pacientes con ulceración corneal persistente. La terapia con corticoesteroides se debe suspender si se presenta una infección micótica.**

- **Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden ralentizar la sanación de heridas corneales. También se sabe que los AINE tópicos frenan o demoran la curación. El uso concomitante de AINE tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de curación.**

- **En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se sabe que se presentan perforaciones con el uso de corticoesteroides tópicos.**
- **El uso de lentes de contacto no es recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. La suspensión oftálmica isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Sin embargo, si el profesional de la salud considera apropiado el uso de lentes de contacto, se debe indicar a los pacientes que extraigan los lentes de contacto antes de la aplicación de la suspensión oftálmica isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril y esperen al menos 15 minutos antes de volverlos a insertar.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de dexametasona sobre la fertilidad. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. La Dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata inducido con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay estudios adecuados o bien controlados que evalúen el uso de isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo ha sido asociado con un incremento en el riesgo de retardo en el crecimiento intra-uterino. Los niños nacidos de madres que han recibido dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anormalidades fetales en conejos.

Isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Es desconocido si isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril es excretado en la leche humana. No se tienen datos disponibles sobre el paso de la dexametasona a la leche humana. No es probable que la cantidad de dexametasona sea detectable en leche humana o capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso del producto por parte de la madre.

El riesgo al niño lactante no puede ser excluido. La decisión de continuar con el amamantamiento o descontinuar/abstenerse de la terapia debe ser tomada teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

- **El uso concomitante de esteroides tópicos y AINE tópicos pueden incrementar el potencial de problemas de sanación corneal.**
- **En pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden ser aumentadas.**

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con isopto® maxidex® suspensión oftálmica estéril y se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raro (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano o sistema	Términos Preferidos MedDRA (v.18.1)

Trastornos del sistema nervioso	**Poco común: disgeusia**
Trastornos oculares	**Común: malestar ocular** **Poco común: queratitis, conjuntivitis, ojo seco, tinción con colorante vital en la córnea presente, fotofobia, visión borrosa, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, aumento del lagrimeo, sensación anormal en el ojo, costras en el borde del párpado, irritación ocular, hiperemia ocular.**

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la farmacovigilancia post comercialización incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano o sistema	Términos Preferidos MedDRA (v.18.1)
Trastornos del sistema inmunológico:	**Desconocido: hipersensibilidad**
Desordenes endocrinos	**Desconocido: Síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal**
Trastornos del sistema nervioso:	**Desconocido: mareos, cefaleas**
Trastornos oculares:	**Desconocido: glaucoma, queratitis ulcerativa, aumento de la presión intraocular, agudeza visual reducida, erosión corneal, ptosis palpebral, dolor ocular, midriasis**

Sobredosis

- **Una sobredosis ocular de Isopto® Maxidex® Suspensión Oftálmica Estéril se puede eliminar del(los) ojo(s) con agua tibia.**

- **Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adversos adicionales con una sobredosis ocular aguda de este producto o en el evento de ingestión accidental del contenido de un frasco.**

3.3.2 MAXITROL® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL

Expediente : 30617
Radicado : 2016071371
Fecha : 27/05/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición:

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:
1mg de Dexametasona Micronizada
6000UI de Polimixina B Sulfato.
3500 UI de Neomicina Sulfato

Forma farmacéutica: Ungüento Oftálmico

Indicaciones: Afecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la polimixina y neomicina.

Contraindicaciones: Tuberculosis ocular. Hipersensibilidad a los componentes.

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.
- Armonización de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.
- Información para prescribir TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16

Nueva dosificación:

Posología

Adultos y adultos mayores
- Exclusivo para uso ocular.
- Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.
- Aplicar una pequeña cantidad dentro del o los saco(s) conjuntivales hasta 3 o 4 veces al día.
- No permitir que la punta del tubo toque su ojo.

Población pediátrica
- La seguridad y eficacia de Maxitrol Ungüento no han sido establecidas en sujetos pediátricos.

Población geriátrica
- La posología es la misma que en adultos.

Disfunción hepática y renal

- Maxitrol Ungüento no ha sido estudiado en estas poblaciones. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de las sustancias activas tras la administración tópica de este producto, no es necesario un ajusto de dosis.

Nuevas indicaciones armonizadas:

Indicaciones Terapéuticas:

Para el tratamiento a corto plazo de condiciones inflamatorias de los ojos que responden a esteroides para las cuales un corticoesteroide esté indicado y en donde el riesgo de infección o una infección ocular bacteriana exista.

El uso de una combinación de fármacos con un componente anti-infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección es alto o cuando hay una expectativa que un número potencialmente peligroso de bacterias estará presente en el ojo.
Los dos fármacos anti-infecciosos particulares de este producto son activos en combinación contra de patógenos comunes del ojo incluyendo Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, especies de Klebsiella/Enterobacter y Pseudomonas aeruginosa.

Este producto no proporciona una adecuada cobertura en contra de: streptococci, incluyendo Streptococcus pneumoniae.

Condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo en donde el donde el riesgo inherente del uso de corticoesteroides en ciertas conjuntivitis infectivas es aceptado para obtener la disminución del edema e inflamación. También está indicado en uveítis anterior crónica y heridas corneales por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas; o penetración de cuerpos extraños.

Inflamaciones oculares, las cuales sean sensibles a los glucocorticoides y que estén acompañadas por infecciones bacterianas, o que haya un riesgo de infección bacteriana en el ojo, tales como conjuntivitis, inflamación del globo ocular/ párpados, inflamación de la córnea y porción anterior del ojo, inflamación crónica del iris anterior.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los ingredientes activo o a cualquiera de los excipientes.
- Herpes simple queratitis.
- Vaccina, varicela, y otras enfermedades virales de la córnea o la conjuntiva.

- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones del ojo parasitarias no tratadas.
- Infecciones oculares por mico bacterias.

Advertencias y Precauciones especiales de uso

- Sensibilidad a la administración tópica de aminoglicósidos, como la neomicina, puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad pueden variar de efectos locales a reacciones generalizadas como eritema, picazón, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollosas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe ser descontinuado.
- Adicionalmente, el uso tópico de neomicina puede conllevar a sensibilización cutánea.
- Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, y la posibilidad que pacientes quienes se hayan sensibilizado a la neomicina tópica puedan ser también sensibles a otros aminoglicósidos tópicos y/o sistémicos debe ser considerada.
- Han ocurrido reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad han ocurrido en pacientes que recibieron neomicina sistémica o cuando lo aplicaron tópicamente a heridas abiertas o piel dañada. También han ocurrido reacciones de nefrotoxicidad y neurotoxicidad con polimixina B sistémica. Aunque estos efectos no han sido reportados tras el uso ocular tópico de este producto, se aconseja precaución cuando se use concomitantemente con terapia sistémica con aminoglicósidos o polimixina B.
- El uso prolongado de corticoesteroides puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, agudeza visual reducida y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia prolongada con corticoesteroides, la presión intraocular debe ser medida rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir antes que en adultos. MAXITROL* Ungüento Oftálmico Estérilno está aprobado para su uso en pacientes pediátricos. El riesgo de la inducción del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas está aumentado en pacientes con predisposiciones (e.g. diabetes).
- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.
- Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.

- En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.
- Como con otros anti-infecciosos, el uso prolongado de antibióticos como neomicina y polimixina puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, descontinuar el uso e instituir terapia alternativa.
- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.
- El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de inflamación o infección ocular.
- Este producto contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Este producto contiene grasa de lana la cual puede causar reacciones locales en la piel (e.j dermatitis de contacto).

Embarazo y Lactancia

Fertilidad
No hay datos disponibles acerca que el uso de neomicina o polimixina B afecte la fertilidad masculina o femenina. Hay datos clínicos limitados para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad masculina y femenina. La dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad de un modelo de rata cebada con gonadotropina coriónica.

Embarazo
No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de dexametasona, neomicina o polimixina B en mujeres embarazadas.

Los antibióticos aminoglicósidos, como la neomicina, cruzan la placenta tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas. Las exposiciones clínicas y no-clínicas a aminoglicósidos han mostrada inducción de ototoxicidad y nefrotoxicidad. A la menor dosis administrada de este producto vía tópica, no se espera que la neomicina cause ototoxicidad o nefrotoxicidad tras una exposición in utero. En una estudio en ratoas donde los animales fueron administrados oralmente con neomicina hasta 25/mg/kg de peso corporal/día, no se observó toxicidad en la madre, fetotoxicidad o teratogenicidad. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un aumento en el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino. Los

niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica y ocular de dexametasona. No hay datos disponibles respecto a la seguridad de polimixina B en animales preñados.

Maxitrol® Ungüento Oftálmico Estéril no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la dexametasona, neomicina o polimixina B son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica.

Los aminoglicósidos son excretados en la leche humana tras administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona y polimixina B a la leche humana. Sin embargo, es probable que la cantidad de dexametasona, neomicina y polimixina B no sea detectable en la leche humana y no sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso apropiado de la madre de este producto tópico.

El riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspenderla lactancia o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas
Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas interacciones:
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona.

Nuevas reacciones adversas:
Lista de reacciones adversas tabuladas (Estudios Clínicos)

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Maxitrol® Ungüento Oftálmico Estéril y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 to < 1/10), poco común (≥ 1/1,000 to

< 1/100), raras (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes oculares	Poco comunes: queratitis, presión intraocular aumentada, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular

Lista de reacciones adversas tabuladas (Vigilancia post-comercialización)
Las reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Queratitis ulcerativa, visión borrosa, fotofobia, midriasis, ptosis parpebral, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hipermia ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson

Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 tubo.

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:

- **Inserto TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.**
- **Información para prescribir TDOC-0051104 version 1.0, Effective Date: 25 Jan 16**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Armonización de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**

- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Información farmacológica relacionada con sobredosis.**

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Posología

Adultos y adultos mayores

- **Exclusivo para uso ocular.**
- **Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.**
- **Aplicar una pequeña cantidad dentro del o los saco(s) conjuntivales hasta 3 o 4 veces al día.**
- **No permitir que la punta del tubo toque su ojo.**

Población pediátrica

- **La seguridad y eficacia de Maxitrol Ungüento no han sido establecidas en sujetos pediátricos.**

Población geriátrica

- **La posología es la misma que en adultos.**

Disfunción hepática y renal

- **Maxitrol Ungüento no ha sido estudiado en estas poblaciones. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de las sustancias activas tras la administración tópica de este producto, no es necesario un ajusto de dosis.**

Indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas:

Para el tratamiento a corto plazo de condiciones inflamatorias de los ojos que responden a esteroides para las cuales un corticoesteroide esté indicado y en donde el riesgo de infección o una infección ocular bacteriana exista.

El uso de una combinación de fármacos con un componente anti-infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección es alto o cuando hay una expectativa que un número potencialmente peligroso de bacterias estará presente en el ojo.

Los dos fármacos anti-infecciosos particulares de este producto son activos en combinación contra de patógenos comunes del ojo incluyendo *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, especies de Klebsiella/Enterobacter y Pseudomonas aeruginosa.*

Este producto no proporciona una adecuada cobertura en contra de: streptococci, incluyendo *Streptococcus pneumoniae.*

Condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo en donde el donde el riesgo inherente del uso de corticoesteroides en ciertas conjuntivitis infectivas es aceptado para obtener la disminución del edema e inflamación. También está indicado en uveítis anterio crónica y heridas corneales por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas; o penetración de cuerpos extraños.

Inflamaciones oculares, las cuales sean sensibles a los glucocorticoides y que estén acompañadas por infecciones bacterianas, o que haya un riesgo de infección bacteriana en el ojo, tales como conjuntivitis, inflamación del globo ocular/ párpados, inflamación de la córnea y porción anterior del ojo, inflamación crónica del iris anterior.

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.**
- **Herpes simple queratitis.**
- **Vaccina, varicela, y otras enfermedades virales de la córnea o la conjuntiva.**
- **Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones del ojo parasitarias no tratadas.**
- **Infecciones oculares por mico bacterias.**

Advertencias y Precauciones especiales de uso

- **Sensibilidad a la administración tópica de aminoglicósidos, como la neomicina, puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad pueden variar de efectos locales a reacciones generalizadas como eritema, picazón, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollosas. Si se**

desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe ser descontinuado.

- **Adicionalmente, el uso tópico de neomicina puede conllevar a sensibilización cutánea.**
- **Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, y la posibilidad que pacientes quienes se hayan sensibilizado a la neomicina tópica puedan ser también sensibles a otros aminoglicósidos tópicos y/o sistémicos debe ser considerada.**
- **Han ocurrido reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad han ocurrido en pacientes que recibieron neomicina sistémica o cuando lo aplicaron tópicamente a heridas abiertas o piel dañada. También han ocurrido reacciones de nefrotoxicidad y neurotoxicidad con polimixina B sistémica. Aunque estos efectos no han sido reportados tras el uso ocular tópico de este producto, se aconseja precaución cuando se use concomitantemente con terapia sistémica con aminoglicósidos o polimixina B.**
- **El uso prolongado de corticoesteroides puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, agudeza visual reducida y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia prolongada con corticoesteroides, la presión intraocular debe ser medida rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir antes que en adultos. MAXITROL* Ungüento Oftálmico Estérilno está aprobado para su uso en pacientes pediátricos. El riesgo de la inducción del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas está aumentado en pacientes con predisposiciones (e.g. diabetes).**
- **Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.**
- **Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.**
- **En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.**
- **Como con otros anti-infecciosos, el uso prolongado de antibióticos como neomicina y polimixina puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, descontinuar el uso e instituir terapia alternativa.**

- **Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.**
- **En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.**
- **El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de inflamación o infección ocular.**
- **Este producto contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).**
- **Este producto contiene grasa de lana la cual puede causar reacciones locales en la piel (e.j dermatitis de contacto).**

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles acerca que el uso de neomicina o polimixina B afecte la fertilidad masculina o femenina. Hay datos clínicos limitados para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad masculina y femenina. La dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad de un modelo de rata cebada con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de dexametasona, neomicina o polimixina B en mujeres embarazadas.

Los antibióticos aminoglicósidos, como la neomicina, cruzan la placenta tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas. Las exposiciones clínicas y no-clínicas a aminoglicósidos han mostrada inducción de ototoxicidad y nefrotoxicidad. A la menor dosis administrada de este producto vía tópica, no se espera que la neomicina cause ototoxicidad o nefrotoxicidad tras una exposición in utero. En una estudio en ratoas donde los animales fueron administrados oralmente con neomicina hasta 25/mg/kg de peso corporal/día, no se observó toxicidad en la madre, fetotoxicidad o teratogenicidad. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un aumento en el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica y ocular de dexametasona. No hay datos disponibles respecto a la seguridad de polimixina B en animales preñados.

Maxitrol® Ungüento Oftálmico Estéril no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la dexametasona, neomicina o polimixina B son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica.

Los aminoglicósidos son excretados en la leche humana tras administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona y polimixina B a la leche humana. Sin embargo, es probable que la cantidad de dexametasona, neomicina y polimixina B no sea detectable en la leche humana y no sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso apropiado de la madre de este producto tópico.

El riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspenderla lactancia o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.**
- **En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona.**

Reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas tabuladas (Estudios Clínicos)

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Maxitrol® Ungüento Oftálmico Estéril y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 to < 1/10), poco común (≥ 1/1,000 to < 1/100), raras (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes oculares	Poco comunes: queratitis, presión intraocular aumentada, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular

Lista de reacciones adversas tabuladas (Vigilancia post-comercialización)

Las reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Queratitis ulcerativa, visión borrosa, fotofobia, midriasis, ptosis parpebral, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hipermia ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson

Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 tubo.

3.3.3 MAXITROL® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente :30620
Radicado :2016071373

Fecha : 27/05/2016
Interesado :Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene:

- 1mg de Dexametasona.
- 3500 UI de Neomicina Sulfato.
- 6000UI de Polimixina B Sulfato

Forma farmacéutica:Suspensión Oftálmica

Indicaciones: Infecciones oftálmicas producidas por gérmenes sensibles a la polimixina y a la neomicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, lesiones tuberculosas, infecciones fungosas o virales a nivel ocular.

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.
- Armonización de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación interacciones.
- Modificación de efectos adversos.
- Inserto TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 30 Enero 2016.
- Información para prescribir TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 30 Enero 2016.

Nueva dosificación:

Posología

- Exclusivo para uso ocular.
- Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.
- 1 o 2 gotas en el saco conjuntival 4 a 6 veces al día. En enfermedades severas, las gotas deben ser usadas cada hora, siendo disminuido hasta descontinuar mientras la inflamación disminuye.
- Agitar bien el frasco antes de usar.

- Remover el collar de broche de la tapa cuando el frasco es abierto por primera vez. Si después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- En orden de prevenir contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en asegurar que la punta del gotero no toque los párpados, las áreas circundantes del ojo, u otras superficies.
- Se recomieda la oclusión nasolagrimal o el cierre suave del párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en una disminución en reacciones adversas sistémicas.

Población pediátrica

- La seguridad y eficacia de Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril no han sido establecidas en sujetos pediátricos.

Población geriátrica

- La posología es la misma que en adultos.

Disfunción hepática y renal

- Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril no ha sido estudiada en estas poblaciones. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de las sustancias activas tras la administración tópica de este producto, no es necesario un ajusto de dosis.

Nuevas indicaciones armonizadas:

Indicaciones Terapéuticas

- Para el tratamiento a corto plazo de condiciones inflamatorias de los ojos que responden a esteroides para las cuales un corticoesteroide esté indicado y en donde el riesgo de infección o una infección ocular bacteriana exista.
- El uso de una combinación de fármacos con un componente anti-infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección es alto o cuando hay una expectativa que un número potencialmente peligroso de bacterias estará presente en el ojo.
- Los dos fármacos anti-infecciosos particulares de este producto son activos en combinación contra de patógenos comunes del ojo incluyendo Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, especies de Klebsiella/Enterobacter y Pseudomonas aeruginosa.
- Este producto no proporciona una adecuada cobertura en contra de: streptococci, incluyendo Streptococcus pneumoniae.
- Condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo en donde el donde el riesgo inherente del uso de corticoesteroides en ciertas conjuntivitis infectivas es aceptado para obtener la

disminución del edema e inflamación. También está indicado en uveítis anterior crónica y heridas corneales por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas; o penetración de cuerpos extraños.
- Tras cirugía e heridas en donde se desea un efecto antibiótico y en donde también se requiere la reducción de la reacción inflamatoria.
- Infecciones oculares que requieren tratamiento simultáneo antibacterial y antiinflamatorio con un glucocorticoesteriodes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activo o a cualquiera de los excipientes.
- Herpes simple queratitis.
- Vaccina, varicela, y otras enfermedades virales de la córnea o la conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones del ojo parasitarias no tratadas.
- Infecciones oculares por mico bacterias.

Advertencias y Precauciones especiales de uso

- Sensibilidad a la administración tópica de aminoglicósidos, como la neomicina, puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad pueden variar de efectos locales a reacciones generalizadas como eritema, picazón, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollosas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe ser descontinuado.
- Adicionalmente, el uso tópico de neomicina puede conllevar a sensibilización cutánea.
- Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, y la posibilidad que pacientes quienes se hayan sensibilizado a la neomicina tópica puedan ser también sensibles a otros aminoglicósidos tópicos y/o sistémicos debe ser considerada.
- Han ocurrido reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad han ocurrido en pacientes que recibieron neomicina sistémica o cuando lo aplicaron tópicamente a heridas abiertas o piel dañada. También han ocurrido reacciones de nefrotoxicidad y neurotoxicidad con polimixina B sistémica. Aunque estos efectos no han sido reportados tras el uso ocular tópico de este producto, se aconseja precaución cuando se use concomitantemente con terapia sistémica con aminoglicósidos o polimixina B.
- El uso prolongado de corticoesteroides puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, agudeza visual reducida y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia prolongada con corticoesteroides, la presión intraocular debe ser medida rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes

pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir antes que en adultos. El riesgo de la inducción del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas está aumentado en pacientes con predisposiciones (e.g. diabetes).

- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica, se pueden presentar tras la terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.
- Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.
- En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.
- Como con otros anti-infecciosos, el uso prolongado de antibióticos como neomicina y polimixina puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, descontinuar el uso e instituir terapia alternativa.
- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.
- El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de inflamación o infección ocular.
- Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles acerca que el uso de neomicina o polimixina B afecte la fertilidad masculina o femenina. Hay datos clínicos limitados para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad masculina y femenina. La dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad de un modelo de rata cebada con gonadotropina coriónica.

Embarazo
No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de dexametasona, neomicina o polimixina B en mujeres embarazadas.

Los antibióticos aminoglicósidos, como la neomicina, cruzan la placenta tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas. Las exposiciones clínicas y no-clínicas a aminoglicósidos han mostrada inducción de ototoxicidad y nefrotoxicidad. A la menor dosis administrada de este producto vía tópica, no se espera que la neomicina cause ototoxicidad o nefrotoxicidad tras una exposición in utero. En una estudio en ratoas donde los animales fueron administrados oralmente con neomicina hasta 25/mg/kg de peso corporal/día, no se observó toxicidad en la madre, fetotoxicidad o teratogenicidad. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un aumento en el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica y ocular de dexametasona. No hay datos disponibles respecto a la seguridad de polimixina B en animales preñados.

Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la dexametasona, neomicina o polimixina B son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica.

Los aminoglicósidos son excretados en la leche humana tras administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona y polimixina B a la leche humana. Sin embargo, es probable que la cantidad de dexametasona, neomicina y polimixina B no sea detectable en la leche humana y no sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso apropiado de la madre de este producto tópico.

El riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el lactancia o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas
Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas interacciones:
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.

En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona.

Nuevas reacciones adversas:
Lista de reacciones adversas tabuladas (Estudios Clínicos)

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con MAXITROL* Suspensión Oftálmica Estéril y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 to < 1/10), poco común (≥ 1/1,000 to < 1/100), raras (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(versión 18.0)
Desordenes oculares	Poco comunes: queratitis, presión intraocular aumentada, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular

Lista de reacciones adversas tabuladas (Vigilancia post-comercialización)
Las reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad

Desordenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Queratitis ulcerativa, visión borrosa, fotofobia, midriasis, ptosis parpebral, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hipermia ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson

Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco

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:

- **Inserto TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 30 Enero 2016.**
- **Información para prescribir TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 30 Enero 2016.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Armonización de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación Interacciones.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis.**

Dosificación:

Posología

- **Exclusivo para uso ocular.**
- **Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.**
- **1 o 2 gotas en el saco conjuntival 4 a 6 veces al día. En enfermedades severas, las gotas deben ser usadas cada hora, siendo disminuido hasta descontinuar mientras la inflamación disminuye.**
- **Agitar bien el frasco antes de usar.**
- **Remover el collar de broche de la tapa cuando el frasco es abierto por primera vez. Si después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.**
- **En orden de prevenir contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en asegurar que la punta del gotero no toque los párpados, las áreas circundantes del ojo, u otras superficies.**
- **Se recomieda la oclusión nasolagrimal o el cierre suave del párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en una disminución en reacciones adversas sistémicas.**

Población pediátrica

- **La seguridad y eficacia de Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril no han sido establecidas en sujetos pediátricos.**

Población geriátrica

- **La posología es la misma que en adultos.**

Disfunción hepática y renal

- **Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril no ha sido estudiada en estas poblaciones. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de las sustancias activas tras la administración tópica de este producto, no es necesario un ajusto de dosis.**

Indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

- **Para el tratamiento a corto plazo de condiciones inflamatorias de los ojos que responden a esteroides para las cuales un corticoesteroide esté**

indicado y en donde el riesgo de infección o una infección ocular bacteriana exista.

- **El uso de una combinación de fármacos con un componente anti-infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección es alto o cuando hay una expectativa que un número potencialmente peligroso de bacterias estará presente en el ojo.**
- **Los dos fármacos anti-infecciosos particulares de este producto son activos en combinación contra de patógenos comunes del ojo incluyendo *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, especies de Klebsiella/Enterobacter y Pseudomonas aeruginosa.***
- **Este producto no proporciona una adecuada cobertura en contra de: streptococci, incluyendo *Streptococcus pneumoniae.***
- **Condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo en donde el donde el riesgo inherente del uso de corticoesteroides en ciertas conjuntivitis infectivas es aceptado para obtener la disminución del edema e inflamación. También está indicado en uveítis anterior crónica y heridas corneales por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas; o penetración de cuerpos extraños.**
- **Tras cirugía e heridas en donde se desea un efecto antibiótico y en donde también se requiere la reducción de la reacción inflamatoria.**
- **Infecciones oculares que requieren tratamiento simultáneo antibacterial y antiinflamatorio con un glucocorticoesteriodes.**

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.**
- **Herpes simple queratitis.**
- **Vaccina, varicela, y otras enfermedades virales de la córnea o la conjuntiva.**
- **Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones del ojo parasitarias no tratadas.**
- **Infecciones oculares por mico bacterias.**

Advertencias y Precauciones especiales de uso

- **Sensibilidad a la administración tópica de aminoglicósidos, como la neomicina, puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad pueden variar de efectos locales a reacciones generalizadas como eritema, picazón, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollosas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe ser descontinuado.**

- **Adicionalmente, el uso tópico de neomicina puede conllevar a sensibilización cutánea.**
- **Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, y la posibilidad que pacientes quienes se hayan sensibilizado a la neomicina tópica puedan ser también sensibles a otros aminoglicósidos tópicos y/o sistémicos debe ser considerada.**
- **Han ocurrido reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad han ocurrido en pacientes que recibieron neomicina sistémica o cuando lo aplicaron tópicamente a heridas abiertas o piel dañada. También han ocurrido reacciones de nefrotoxicidad y neurotoxicidad con polimixina B sistémica. Aunque estos efectos no han sido reportados tras el uso ocular tópico de este producto, se aconseja precaución cuando se use concomitantemente con terapia sistémica con aminoglicósidos o polimixina B.**
- **El uso prolongado de corticoesteroides puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, agudeza visual reducida y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia prolongada con corticoesteroides, la presión intraocular debe ser medida rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir antes que en adultos. El riesgo de la inducción del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas está aumentado en pacientes con predisposiciones (e.g. diabetes).**
- **Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica, se pueden presentar tras la terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.**
- **Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.**
- **En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.**
- **Como con otros anti-infecciosos, el uso prolongado de antibióticos como neomicina y polimixina puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, descontinuar el uso e instituir terapia alternativa.**
- **Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos**

puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.

- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.
- El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de inflamación o infección ocular.
- Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles acerca que el uso de neomicina o polimixina B afecte la fertilidad masculina o femenina. Hay datos clínicos limitados para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad masculina y femenina. La dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad de un modelo de rata cebada con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de dexametasona, neomicina o polimixina B en mujeres embarazadas.

Los antibióticos aminoglicósidos, como la neomicina, cruzan la placenta tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas. Las exposiciones clínicas y no-clínicas a aminoglicósidos han mostrada inducción de ototoxicidad y nefrotoxicidad. A la menor dosis administrada de este producto vía tópica, no se espera que la neomicina cause ototoxicidad o nefrotoxicidad tras una exposición in utero. En una estudio en ratoas donde los animales fueron administrados oralmente con neomicina hasta 25/mg/kg de peso corporal/día, no se observó toxicidad en la madre, fetotoxicidad o teratogenicidad. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un aumento en el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica y ocular de dexametasona. No hay datos disponibles respecto a la seguridad de polimixina B en animales preñados.

Maxitrol® Suspensión Oftálmica Estéril no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la dexametasona, neomicina o polimixina B son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica.

Los aminoglicósidos son excretados en la leche humana tras administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona y polimixina B a la leche humana. Sin embargo, es probable que la cantidad de dexametasona, neomicina y polimixina B no sea detectable en la leche humana y no sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso apropiado de la madre de este producto tópico.

El riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el lactancia o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.**
- **En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona.**

Reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas tabuladas (Estudios Clínicos)

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con MAXITROL* Suspensión Oftálmica Estéril y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 to < 1/10), poco común (≥ 1/1,000 to < 1/100), raras (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(versión 18.0)
Desordenes oculares	Poco comunes: queratitis, presión intraocular aumentada, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular

Lista de reacciones adversas tabuladas (Vigilancia post-comercialización)

Las reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Queratitis ulcerativa, visión borrosa, fotofobia, midriasis, ptosis parpebral, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hipermia ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson

Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco

3.3.4 BENZAC AC WASH 5% GEL

Expediente :49424
Radicado :2016067948
Fecha : 02/06/2016
Interesado :Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de gel contiene 5g de Peroxido de Benzoilo

Forma farmacéutica:Gel

Indicaciones: El peróxido de benzoilo está indicado para el tratamiento del acné vulgaris leve a moderado.

Contraindicaciones: El peróxido de benzoilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias: debe evitarse el contacto con los ojos, los párpados, la boca, los labios, otras membranas mucosas y la piel abierta. Durante las primeras semanas de tratamiento, se producirá un repentino aumento de la descamación y el enrojecimiento en la mayoría de los pacientes, y normalmente disminuirá en uno o dos días si el tratamiento se interrumpe temporalmente. Se debe advertir a los pacientes que la aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel. Como el peróxido de benzoilo puede aumentar la sensibilidad a la luz solar, no deben usarse lámparas solares y debe evitarse o minimizarse la exposición deliberada o prolongada a la luz solar. Cuando no pueda evitarse la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un producto de filtro solar y ropa que los proteja. El producto puede desteñir el cabello y las telas de color o teñidas. Evite el contacto con el cabello, telas, muebles o alfombras.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 20-05-2016.
- Información para prescribir versión 20-05-2016.

Nueva dosificación:
Modo de uso:
Modo de uso: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Dejar 1 a 5 minutos y enjuagar. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. En general, se observa mejoría después de 4 a 6 semanas de tratamiento.

Nuevas indicaciones: Limpiador Facial Medicado Contra el Acné. Ayuda a reducir la aparición de granos y espinillas. Controla el exceso de grasa.

Benzac AC Wash 5% es un exclusivo limpiador de uso diario formulado con peróxido de benzoílo al 5%.

Tratamiento del acné vulgaris leve a moderado

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: El peróxido de benzoilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

Precauciones y Advertencias: Debe evitarse el contacto del producto con los ojos, los párpados, la boca, los labios, otras membranas mucosas y la piel abierta. Durante las primeras semanas de tratamiento, se producirá un repentino aumento de la descamación y el enrojecimiento en la mayoría de los pacientes, y normalmente disminuirá en uno o dos días si el tratamiento se interrumpe temporalmente. Se debe advertir a los pacientes que la aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel. Como el peróxido de benzoilo puede aumentar la sensibilidad a la luz solar, no deben usarse lámparas solares y debe evitarse o minimizarse la exposición deliberada o prolongada a la luz solar.

Cuando no pueda evitarse la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un filtro solar y ropa que los proteja. El producto puede desteñir el cabello y las telas de color o teñidas.

Nuevas reacciones adversas:
Las reacciones adversas resultantes de los ensayos clínicos son todos trastornos cutáneos.
Son reversibles si se reduce la frecuencia del tratamiento o se interrumpe totalmente.

Para indicar la frecuencia de la incidencia de los efectos adversos, se utilizan las siguientes
Categorías:
Muy común (1/10)
Común (1/100 a <1/10)
Poco común (1/1.000 a <1/100)
Rara (1/10.000 a <1/1.000)
Muy rara (<1/10.000)
Desconocida (frecuencia no evaluada de acuerdo con los datos disponibles).

Se presentan en la siguiente tabla:

Trastornos de La piel y del Tejido sub-cutáneo	Muy común (≥1/10)	Piel seca Eritema Exfoliación de la piel (pelado) Sensación de ardor en piel
	Común (≥1/100 a < 1/10)	Prurito Dolor de la piel (dolor, punzada) Irritación de la piel (dermatitis irritante por contacto)
	Poco común (≥1/1.000 a <1/100)	Dermatitis alérgica de contacto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**

Los cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones: El peróxido de benzoilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

Precauciones y Advertencias: Debe evitarse el contacto del producto con los ojos, los párpados, la boca, los labios, otras membranas mucosas y la piel abierta. Durante las primeras semanas de tratamiento, se producirá un repentino

aumento de la descamación y el enrojecimiento en la mayoría de los pacientes, y normalmente disminuirá en uno o dos días si el tratamiento se interrumpe temporalmente. Se debe advertir a los pacientes que la aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel. Como el peróxido de benzoilo puede aumentar la sensibilidad a la luz solar, no deben usarse lámparas solares y debe evitarse o minimizarse la exposición deliberada o prolongada a la luz solar.

Cuando no pueda evitarse la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un filtro solar y ropa que los proteja. El producto puede desteñir el cabello y las telas de color o teñidas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas resultantes de los ensayos clínicos son todos trastornos cutáneos. Son reversibles si se reduce la frecuencia del tratamiento o se interrumpe totalmente.

Para indicar la frecuencia de la incidencia de los efectos adversos, se utilizan las siguientes Categorías:

Muy común (1/10)
Común (1/100 a <1/10)
Poco común (1/1.000 a <1/100)
Rara (1/10.000 a <1/1.000)
Muy rara (<1/10.000)
Desconocida (frecuencia no evaluada de acuerdo con los datos disponibles).

Se presentan en la siguiente tabla:

Trastornos de La piel y del Tejido sub-cutáneo	**Muy común (≥1/10)**	**Piel seca** **Eritema** **Exfoliación de la piel (pelado)** **Sensación de ardor en piel**
	Común (≥1/100 a < 1/10)	**Prurito** **Dolor de la piel (dolor, punzada)** **Irritación de la piel (dermatitis irritante por contacto)**
	Poco común (≥1/1.000 a <1/100)	**Dermatitis alérgica de contacto**

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han de la cara, fotosensibilización (frecuencia desconocida).

La Sala recomienda negar la modificación de indicaciones solicitadas por el interesado por cuanto las mismas pueden prestarse a confusión y fomentar el mal uso y abuso del producto máxime teniendo en cuenta los componentes del producto y las múltiples reacciones adversas y contraindicaciones y advertencias reportadas para el mismo. En consecuencia también se recomienda negar la modificación de dosificación.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario y dosificación.

3.3.5 NESINA MET 12.5 mg/500 mg
NESINA MET 12.5 mg/1000mg

Expediente :20055933 / 20069284
Radicado :2016069736
Fecha : 25/05/2016
Interesado :Takeda S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg de Alogliptina Base + 500mgMetformina Clorhidrato
Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg de Alogliptina Base + 1000mgMetformina Clorhidrato

Forma farmacéutica:Tableta recubierta

Indicaciones:
- como tratamiento complementario para el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo ii cuando la dieta y ejercicio no suministran un control Glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos Principios activos a concentraciones determinadas que correspondan Con la asociación.

- como parte de la terapia triple con sulfonilureas o tiazolidinas.
Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus Componentes. Pacientes con insuficiencia renal (niveles séricos de Creatinina =1.5 mg / dl en hombre, =1.4 mg / dl en mujeres o con una

Depuración de creatinina anormal. Acidosis metabólica aguda o crónica, Incluyendo cetoacidosis diabética.

Precauciones y advertencias: nesina met no se debe de utilizar en Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el Tratamiento de cetoacidosis diabética.

Se debe monitorear antes y después de iniciada la terapia con nesina met la función renal. Nesina met debe ser descontinuada antes y por 48 horas después de usar materiales de contraste yodados. No se tienen Resultados de estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas y Lactando.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 2.0

Nuevas indicaciones terapéuticas:

Nesina® Met está indicado como medicamento adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los siguientes escenarios clínicos, en los casos en que el tratamiento con alogliptina y metformina es apropiado:

• En pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio.
• En pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado únicamente con metformina.
• Terapia agregada de alogliptina con control glucémico inadecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados con la combinación de metformina y tiazolidinediona.

Nesina® Met no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos.

Nuevas precauciones y advertencias:

El uso de este producto puede asociarse con artralgia.

Alogliptina:

Pancreatitis aguda: Se han reportado eventos posteriores a la comercialización, de pancreatitis aguda debido al uso de alogliptina y se han asociado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de iniciar la administración de Nesina® Met, los pacientes deben someterse a una observación cuidadosa para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de Nesina® Met e iniciarse el manejo apropiado.

Contacte a su médico antes de empezar el tratamiento si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisorarecomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias.**

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Nesina® Met está indicado como medicamento adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el controlglucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los siguientes escenarios clínicos, en los casos en que el tratamiento con alogliptina y metformina es apropiado:

- **En pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado con metformina.**

- **Terapia agregada de alogliptina con control glucémico inadecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados con la combinación de metformina y tiazolidinediona.**

Precauciones y advertencias:

El uso de este producto puede asociarse con artralgia.

Alogliptina:

Pancreatitis aguda: Se han reportado eventos posteriores a la comercialización, de pancreatitis aguda debido al uso de alogliptina y se han asociado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de iniciar la administración de Nesina® Met, los pacientes deben someterse a una observación cuidadosa para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de Nesina® Met e iniciarse el manejo apropiado.

Contacte a su médico antes de empezar el tratamiento si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Nesina® Met no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estós.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones conceptuadas.

3.3.6 REVOLADE® Tabletas 25mg
REVOLADE® Tabletas 50mg

Expediente :20019167 / 20019264
Radicado : 2016070779 / 2016070781
Fecha : 26/05/2016
Interesado :Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica:Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido

una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral c (hcv, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:
-permitir el inicio de la terapia basada en interferón
-optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:
No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: la administración de revolade puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con revolade®, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade® y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade® y placebo respectivamente. La administración de revolade® en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x uln en 76 % y 50 % en los grupos con revolade® y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade®, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anormalidades, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de revolade® si se producen incrementos en las

concentraciones de alt (³ 3x el límite superior del valor normal [uln]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas. En itp crónica utilice una dosis inicial más baja de revolade® cuando lo administre revolade® a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade® fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (end-stage liver disease - meld por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de descontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es descontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en itp realizados con revolade®, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.
Debe tenerse precaución cuando se administre revolade® a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de atiii, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la descontinuación de revolade® si excede los niveles objetivo.
En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (tee por sus siglas en ingles) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade® en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade® experimentaron tee (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEES. La trombosis venosa portal fue el tee más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade® versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade® una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade® eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un tee experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 µL.
Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anormalidades en la

morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anormalidades morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anormalidades morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo?r son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade®. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade® y 5 % del grupo placebo.

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

- Modificación de Dosificación y Grupo Etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.

Nueva dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc)
El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica
Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial
Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años
La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.
En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años
La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.
En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis
Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años
Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice (≥ 50.000/µl durante al

menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.#
≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/µl	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos y el polvo para suspensión oral, deberá vigilarse el recuento de plaquetas cada semana durante dos semanas.

Suspensión del tratamiento
Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años
Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)
Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos
Esquema posológico inicial
La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.
En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis
La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.
Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/µl	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Anemia aplásica severa

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con eltrombopag. La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica severa

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl en cualquier momento	Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400.000/µl	Suspender temporalmente la administración de eltrombopag al menos una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.

> 400.000/µl después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de eltrombopag	Suspender el tratamiento con eltrombopag.

Disminución gradual de la dosis en caso de respuesta en las tres series (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas > 50.000/µl, una cifra de hemoglobina > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 1 x 10^9/l durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se suspenderá la administración de eltrombopag y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30.000/µl, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0,5 x 10^9/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se suspenderá la administración de eltrombopag. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con AAS.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe

administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática o con anemia aplásica severa es de 25 mg una vez al día.

Nuevas indicaciones:

El eltrombopag está indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica previamente tratada.
El eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) para:

- Permitir el inicio del tratamiento con interferón.
- Optimizar el tratamiento con interferón.
- El eltrombopag está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT $\geq$ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST $\geq$ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT $\geq$ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o $\geq$ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI o AAS y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón.En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/µl.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Dosificación y Grupo Etario.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Pecauciones y advertencias.**

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (<50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice (≥ 50.000/µl durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.[#]

≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl	**Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.***
> 400.000/µl	**Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.** **Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.***

 # - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
*** - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.**

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos y el polvo para suspensión oral, deberá vigilarse el recuento de plaquetas cada semana durante dos semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	**Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.**
≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl	**Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.***
> 400.000/µl	**Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.** **Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.***

*** - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.**

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Anemia aplásica severa

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con eltrombopag. La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica severa

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	**Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.**
≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl en cualquier momento	**Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.**
> 400.000/µl	**Suspender temporalmente la administración de eltrombopag al menos una semana.** **Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.**

> 400.000/µl después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de eltrombopag	**Suspender el tratamiento con eltrombopag.**

Disminución gradual de la dosis en caso de respuesta en las tres series (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas > 50.000/µl, una cifra de hemoglobina > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 1 x 10^9/l durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se suspenderá la administración de eltrombopag y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30.000/µl, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0,5 x 10^9/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se suspenderá la administración de eltrombopag. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con AAS.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática o con anemia aplásica severa es de 25 mg una vez al día.

Indicaciones:

El eltrombopag está indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica previamente tratada.

El eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) para:

- **Permitir el inicio del tratamiento con interferón.**
- **Optimizar el tratamiento con interferón.**
- **El eltrombopag está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- **Progresivo, o**
- **Persiste durante al menos cuatro semanas, o**
- **Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o**
- **Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.**

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI o AAS y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón.En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente

isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/µl.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la declaración sucinta a las contraindicaciones conceptuadas.

3.3.7 ALCAINE 0.5% SOLUCION OFTÁLMICA

Expediente : 111057
Radicado : 2016077581
Fecha : 10/06/2016
Interesado :Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solición oftálmica contiene 5mg de Clorhidrato de Proparacaina

Forma farmacéutica:Solución oftálmica

Indicaciones: Anestesico topico oftalmico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la proximetacaina, glaucoma del ángulo cerrado, hipertensión.

Precauciones y advertencias:

- Solo para uso tópico oftálmico.
- Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedades cardiacas, diabetes e hipertiroidismo.
- El uso prolongado puede desencadenar opacidad corneal permanente y perdida de la visión, raramente puede ocurrir toxicidad sistémica, incluyendo estimulación y depresión del sistema nervioso central.
- Contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. El preservante cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos, estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco.
- Embarazo y lactancia: categoria C, no se ha establecido seguridad en la lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto TDOC-0051926 version 1.0 Effective Date 31 Mar 2016.
- Información para prescribir TDOC-0051926 version 1.0 Effective Date 31 Mar 2016.

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Posología
Adultos
Para exámenes tópicos simples, instilar 1 o 2 gotas de forma previa al procedimiento. Si es necesario, más gotas pueden ser añadidas.

Para procedimientos quirúrgicos menores tales como remoción de cuerpo extraño o una sutura, instilar 1 o 2 gotas cada 5 a 10 minutos de una a tres veces, o instilar 1 o 2 gotas 3 minutos previo al procedimiento.

Para anestesia prolongada, como en la extracción de cataratas, instilar 1 gota cada 5 a 10 minutos por un total de 5 a 7 aplicaciones.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica Estéril en niños no han sido establecidas; sin embargo, la literatura cita el uso del clorhidrato de proparacaína como un agente anestésico oftálmico tópico en niños.

Uso en población geriátrica
No se dispone de información que sugiera el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal
La seguridad y eficacia de ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica Estéril no se han establecidas para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Modo de administración
Para uso ocular.
Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero. Mantenga el frasco bien cerrado cuando no lo esté utilizando.

Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.

Nuevas indicaciones terapéuticas:

ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica está indicada para el uso en procedimientos en los cuales se necesita una rápida y corta anestesia tópica (incluyendo exámenes y pequeñas intervenciones como cirugía de cataratas y remoción de suturas de la córnea, tonometría, gonioscopía, remoción de cuerpos extraños de la córnea, raspado de córnea con fines diagnósticos, y otros procedimientos cortos de la córnea y la conjuntiva).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la proximetacaina, glaucoma del ángulo cerrado, hipertensión.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:
- Los anestésicos locales deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardiacas o hipertiroidismo.

- El uso prolongado de anestésicos tópicos oculares puede disminuir la duración de la anestesia.
- El uso prolongado o el abuso puede llevar a toxicidad del epitelio corneal y puede manifestarse como defectos epiteliales los cuales pueden progresar a daño permanente de la córnea.
- Se debe notificar a los pacientes, que debido al efecto del anestésico, sus ojos pueden ser insensibles por lo que se debe tener precaución para evitar heridas oculares accidentales.
- La proparacaína puede causar dermatitis alérgica de contacto. Evitar el contacto de ALCAINE 0.5% Solución Oftálmica estéril con la piel.
- La solución oftálmica ALCAINE* contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Adicionalmente, el uso de lentes de contacto no está recomendado hasta que el efecto de la anestesia haya finalizado.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad
No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la administración tópica ocular de la proparacaína sobre la fertilidad.

Embarazo
No se dispone de datos o se tiene una cantidad limitada de estos, respecto al uso de la proparacaína oftálmica en mujeres embarazadas. ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica estéril no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si la proparacaina o sus metabolitos son excretados en la leche humana; sin embargo, no se puede excluir el riesgo al niño lactante. Se debe tomar una decisión sobre si se debe descontinuar la lactancia o descontinuar/abstenerse del uso de la terapia con ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica estéril, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria:
La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta después de la administración, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:
Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas (ensayos clínicos)

No aplicable

Lista tabulada de reacciones adversas (Vigilancia Post-comercialización)
Se han identificado las siguientes reacciones adversas de la vigilancia post-comercialización Se seguido del uso de ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica Estéril. Las frecuencias no se pueden estimar a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano, aparato o sistema	Termino preferido de MedDRA (v.18.1)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Síncope
Trastornos oculares	Erosión corneal, opacidad corneal, queratitis, visión borrosa, fotofobia, midriasis, dolor ocular, irritación ocular, hinchazón ocular, malestar ocular, hiperemia ocular, aumento del lagrimeo

Además, el uso excesivo del producto puede llevar a lesiones oculares debido a los efectos tóxicos del anestésico en el epitelio

Sobredosis
En caso de sobredosis o ingestión accidental, los efectos sistémicos se pueden manifestar como estimulación del sistema nervioso central (SNC) y pueden incluir nerviosismo, temblores o convulsiones, seguido de depresión en el SNC que puede producir pérdida de la conciencia y depresión respiratoria.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:
No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

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:

- **Inserto TDOC-0051926 version 1.0 Effective Date 31 Mar 2016.**
- **Información para prescribir TDOC-0051926 version 1.0 Effective Date 31 Mar 2016.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**

- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis.**
- **Modificación de Interacciones.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Posología y modo de administración

Posología

Adultos

Para exámenes tópicos simples, instilar 1 o 2 gotas de forma previa al procedimiento. Si es necesario, más gotas pueden ser añadidas.

Para procedimientos quirúrgicos menores tales como remoción de cuerpo extraño o una sutura, instilar 1 o 2 gotas cada 5 a 10 minutos de una a tres veces, o instilar 1 o 2 gotas 3 minutos previo al procedimiento.

Para anestesia prolongada, como en la extracción de cataratas, instilar 1 gota cada 5 a 10 minutos por un total de 5 a 7 aplicaciones.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica Estéril en niños no han sido establecidas; sin embargo, la literatura cita el uso del clorhidrato de proparacaína como un agente anestésico oftálmico tópico en niños.

Uso en población geriátrica

No se dispone de información que sugiera el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

La seguridad y eficacia de ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica Estéril no se han establecidas para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Modo de administración

Para uso ocular.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero. Mantenga el frasco bien cerrado cuando no lo esté utilizando.

Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.

Indicaciones:

ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica está indicada para el uso en procedimientos en los cuales se necesita una rápida y corta anestesia tópica (incluyendo exámenes y pequeñas intervenciones como cirugía de cataratas y remoción de suturas de la córnea, tonometría, gonioscopía, remoción de cuerpos extraños de la córnea, raspado de córnea con fines diagnósticos, y otros procedimientos cortos de la córnea y la conjuntiva).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la proximetacaina, glaucoma del ángulo cerrado, hipertensión.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

- **Los anestésicos locales deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardiacas o hipertiroidismo.**
- **El uso prolongado de anestésicos tópicos oculares puede disminuir la duración de la anestesia.**
- **El uso prolongado o el abuso puede llevar a toxicidad del epitelio corneal y puede manifestarse como defectos epiteliales los cuales pueden progresar a daño permanente de la córnea.**
- **Se debe notificar a los pacientes, que debido al efecto del anestésico, sus ojos pueden ser insensibles por lo que se debe tener precaución para evitar heridas oculares accidentales.**
- **La proparacaína puede causar dermatitis alérgica de contacto. Evitar el contacto de ALCAINE 0.5% Solución Oftálmica estéril con la piel.**
- **La solución oftálmica ALCAINE* contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Adicionalmente, el uso de lentes de contacto no está recomendado hasta que el efecto de la anestesia haya finalizado.**

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad
No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la administración tópica ocular de la proparacaína sobre la fertilidad.

Embarazo
No se dispone de datos o se tiene una cantidad limitada de estos, respecto al uso de la proparacaína oftálmica en mujeres embarazadas. ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica estéril no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si la proparacaina o sus metabolitos son excretados en la leche humana; sin embargo, no se puede excluir el riesgo al niño lactante. Se debe tomar una decisión sobre si se debe descontinuar la lactancia o descontinuar/abstenerse del uso de la terapia con ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica estéril, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria:
La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta después de la administración, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas (ensayos clínicos)
No aplicable

Lista tabulada de reacciones adversas (Vigilancia Post-comercialización)
Se han identificado las siguientes reacciones adversas de la vigilancia post-comercialización Se seguido del uso de ALCAINE* 0.5% Solución Oftálmica Estéril. Las frecuencias no se pueden estimar a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano, aparato o sistema	Termino preferido de MedDRA (v.18.1)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Síncope
Trastornos oculares	Erosión corneal, opacidad corneal, queratitis, visión borrosa, fotofobia,

	midriasis, dolor ocular, irritación ocular, hinchazón ocular, malestar ocular, hiperemia ocular, aumento del lagrimeo

Además, el uso excesivo del producto puede llevar a lesiones oculares debido a los efectos tóxicos del anestésico en el epitelio

Sobredosis

En caso de sobredosis o ingestión accidental, los efectos sistémicos se pueden manifestar como estimulación del sistema nervioso central (SNC) y pueden incluir nerviosismo, temblores o convulsiones, seguido de depresión en el SNC que puede producir pérdida de la conciencia y depresión respiratoria.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:
No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

3.3.8 MODERIBA® 200 mg

Expediente : 20089781
Radicado : 2016076008
Fecha : 08/06/2016
Interesado :AbbVie SAS

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene 200mg de ribavirina

Forma farmacéutica:Tableta recubierta con película

Indicaciones: Antiviral en influenza, fiebre de lassa, hepatitis a, b y c. uso en pacientes con hepatitis cronica C y con concentraciones normales persistentes de alanina - aminotransferasa (ALT). Uso en pacientes coinfectados por el VHC y VIH en asociación con peginterferón alfa-2a.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Aumento transitorio de la bilirrubina, niños menores de dos años, daño renal.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS04920216; febrero 2016
- Información para prescribir versión CCDS04920216; febrero 2016.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El tratamiento debe iniciarse y ser monitorizado por un médico experimentado en el manejo de hepatitis C crónica.
Consulte también la información de prescripción del medicamento(s) que se indica en combinación con ribavirina para el tratamiento de hepatitis C.

Ribavirina en combinación con AAD
Consulte también la información de prescripción del agente antiviral directo correspondiente (s) para una descripción completa de los datos clínicos con una combinación de este tipo. Sólo la descripción del uso de la ribavirina con interferón (PEG) se detalla en esta actual información de prescripción.

Método de Administración
La ribavirina tableta recubierta, se administra oralmente en dos dosis divididas, con alimentos (por la mañana y por la noche). Debido al potencial teratogénico de la ribavirina, las tabletas recubiertas no deben romperse ni triturarse.

Dosis a administrase

La dosis de ribavirina depende del genotipo viral y el peso corporal del paciente (consultar la Tabla 1). La tableta de ribavirina se administra por vía oral cada día en dos dosis divididas (mañana y noche) con alimentos.

Tabla 1 Dosis de ribavirina recomendada en combinación con otro(s) medicamento(s)

Medicamento para uso en combinación	**Dosis diaria de ribavirina**	**Número de Tabletas recubiertas**
Antivirales de acción directa (AAD)	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
PegIFN alfa-2a **con AAD**	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)

	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 600 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
PegIFN alfa-2a **sin AAD**	Genotipo 2/3 sin exposición previa Genotipo 2/3/4 confección con VIH 800 mg	4 x 400 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)
	Genotipo 1/4 Genotipo 2/3 con tratamiento previo Genotipo 1 confección con VIH < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
IFN alfa-2a **sin DAA**	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg	2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
PegIFN alfa-2b **con o sin DAA**	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)
	65 – 80 kg = 1000	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	81 – 105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
	> 105 kg = 1400 mg800 mg	7 x 200 mg (3 por la mañana, 4 por la noche)

Duración del tratamiento

La duración de la terapia depende del medicamento(s) que se combina con ribavirina y puede depender de varias características de los pacientes o del virus, incluido el genotipo, si hay co-infección, historia previa de tratamiento o de la respuesta cuando se está en tratamiento.

Modificación de dosificación para reacciones adversas

La modificación de la dosis de la ribavirina depende de cual medicamento(s) se utiliza en combinación.

Si un paciente tiene una reacción adversa severa potencialmente relacionada con la ribavirina, la dosis de la ribavirina debe ser modificada o el medicamento debe ser descontinuado si es apropiado, hasta que la reacción adversa disminuya o disminuya en severidad. La Tabla 2 proporciona directrices para las modificaciones de dosis y la interrupción con base a la concentración de la hemoglobina del paciente y el estado cardíaco.

Tabla 2. Guías de la modificación de dosis de la ribavirina, tableta recubierta, para el manejo de la anemia producida por el tratamiento

Valores de laboratorio para Hemoglobina	**Reducir la dosis de ribavirina si [1]/[2]:**	**Descontinuar ribavirina si:**
Pacientes con enfermedad no cardíaca	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Pacientes con historial de enfermedad cardíaca estable	Disminución > 2 g/dl en hemoglobina durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción de dosis permanente)	< 12 g/dl a pesar de 4 semanas a dosis reducida
[1] Los pacientes cuyas dosis de ribavirina es 1000mg (<75 kg) o 1200 mg (> 75 kg), la dosis puede ser reducida a 600 mg diariamente administrando una tableta recubierta de 200 mg en la mañana y dos tabletas recubiertas de 200 mg en la noche. Si la anormalidad se invierte, la ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores.		

[2] Los pacientes cuyas dosis de ribavirina es 800mg (<65 kg) 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) o 1400 (>105kg), la primera reducción de dosis de ribavirin es por 200mg/dia (excepto pacientes recibiendo 1400 mg, la reducción debe ser de 400 mg). Si se necesita, una segunda reducción de dosis de ribavirina de 200 mg/dia. Pacientes cuya la dosis de ribavirina fue reducida a 600 mg diariamente administrando una tableta recubierta de 200 mg en la mañana y dos tabletas recubiertas de 200 mg en la noche. **Si la anormalidad se invierte, ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores.

Consulte también la información de prescripción de peginterferón alfa o interferón alfa para la modificación y / o discontinuación de la tomada en caso de reacción adversa grave potencialmente relacionadas con estos fármacos.

Uso de la ribavirina tableta recubierta en poblaciones especiales

Deterioro renal
Los regímenes de dosis recomendados de la ribavirina dan pie a incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de la ribavirina en pacientes con deterioro renal.

La dosis diaria total de la ribavirina debe ser reducida para los pacientes con depuración de creatinina menor o igual a 50 ml/min como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.La modificación de Dosis cuando hay Deterioro Renal

Depuración de Creatinina	**Dosis de Ribavirina (diaria)**
30 - 50 ml/min	Dosis alternativas, 200 mg and 400 mg intercalado
< 30 ml/min	200 mg día
Hemodiálisis	200 mg día

Por lo tanto, la ribavirina debe utilizarse en dichos pacientes sólo cuando se considere que esto es esencial. La terapia debe iniciarse (o continuarse si se produce deterioro renal mientras se está en terapia) con precaución extrema y monitoreo intensivo de concentraciones de hemoglobina, con acción correctiva, según sea necesaria, a lo largo

del periodo de tratamiento (consultar ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades Farmacocinéticas).

Si las reacciones adversas severas o alteraciones de las pruebas de laboratorio, debiese suspender la ribavirina, en su caso, hasta que las reacciones adversas desaparezcan o disminuían en severidad. Si la intolerancia persiste después de reiniciar la ribavirina, debe interrumpirse la terapia. No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Deterioro hepático
El funcionamiento hepático no afecta la farmacocinética de la ribavirina (consultar Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis de la ribavirina en pacientes con deterioro hepático.

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 la ribavirina tableta recubierta no se recomienda para el uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad) debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. Sólo están disponibles datos limitados de seguridad y eficacia en los niños y adolescentes (6 - 18 años) en combinación con peginterferón alfa-2a. Si necesita una evaluación de beneficio/riesgo caso a caso con respecto a la utilización de la ribavirina en niños

Nuevas indicaciones:
La ribavirina, está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica como parte de un régimen de combinación.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:
La ribavirina está contraindicada en las siguientes situaciones:

- 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 un reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia.

- Mujeres que estén en periodo de lactancia.

- Un historial de enfermedad cardíaca severa pre-existente, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada, en los seis meses previos.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia depranocítica).

Consulte también la información de prescripción del medicamento(s) que se utiliza en combinación con la ribavirina para contraindicaciones relacionadas con esos productos.

Advertencias yprecauciones:
La terapia de la ribavirina en combinación con (PEG)interferón alfa
Hay varias reacciones adversas graves asociadas con la terapia de combinación de la ribavirina con (PEG)interferón alfa. Estos incluyen:

- Graves efectos sobre el sistema nervioso central y psiquiátricos (por ejemplo, depresión, ideas de suicidio, intento de suicidio y el comportamiento agresivo, etc.)
- Trastornos oculares graves
- Trastornos dentales y periodontales
- La inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes

Consulte también la información de prescripción de (PEG)interferón alfa para obtener más informaciones sobre las recomendaciones para el seguimiento y el manejo con respecto a estas reacciones adversas antes de iniciar el tratamiento.

Riesgo teratogénico

Antes de iniciar el tratamiento con la ribavirina, el médico debe informar por completo al paciente del riesgo teratogénico de la 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 el tratamiento con la 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 la ribavirina.

Hemólisis y Sistema Cardiovascular
Se observó una disminución en los niveles de la hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con la ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando la 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. El riesgo de desarrollar anemia es mayor en la población de mujeres. Aunque la ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con la 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 anormalidades 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 descontinuación de la terapia. No hay datos en niños o adolescentes con un historial de enfermedad cardíaca. Se han reportado en la literatura pancitopenia y supresión de médula ósea que ocurren dentro de 3 a 7 semanas después de la administración de la ribavirina y un peginterferón concomitantemente con azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la descontinuación de la terapia antiviral contra VHC y azatioprina concomitante y no volvió a ocurrir después de la reintroducción de cualquier tratamiento.

El uso de la terapia de combinación de la ribavirina y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que fallaron a tratamientos previos no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que descontinuaron la terapia previa por 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 descontinuarse inmediatamente e instituirse la 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 descontinuarse la ribavirina en combinación otros medicamentos. 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 descontinuar la terapia.

Deterioro renal
La farmacocinética de la ribavirina se altera en pacientes con disfunción renal debido a la 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 la ribavirina con

el régimen de dosis recomendado en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con depuración de creatinina < 50 ml/minuto, por lo tanto se recomiendan ajustes de la dosis de la ribavirina en estos pacientes. Las concentraciones de hemoglobina deben monitorearse intensivamente durante el tratamiento y se deben tomar acciones correctivas según sea necesario.

Trasplante
La seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y la 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 también la información de prescripción s respectivos 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 de traslape de toxicidades con otros medicamentos 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 Altamente Activa (HAART) podrían estar bajo un 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 (ddI). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se agregue peginterferón alfa-2a y ribavirina a HAART.

El uso concomitante de la 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 otros

medicamentos debe descontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

La co-administración de la ribavirina y la didanosina no se recomienda debido al riesgo de toxicidad mitocondrial. Además, la co-administración de la ribavirina y de la estavudina debe evitarse para limitar el riesgo potenciar la 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. Valores basales aceptables que se podrían considerar como referencia antes de iniciar el tratamiento con la ribavirina:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)
- En pacientes co-infectados con VIH-VHC, están disponibles los datos de seguridad y eficacia limitados en sujetos con conteos de CD4 menores a 200 células/µL. 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 la 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 4 meses posteriormente. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 7 meses 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.

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:

- **Inserto versión CCDS04920216; febrero 2016**

- **Información para prescribir versión CCDS04920216; febrero 2016.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**

Dosificación:

Dosis y administración

El tratamiento debe iniciarse y ser monitorizado por un médico experimentado en el manejo de hepatitis C crónica.

Consulte también la información de prescripción del medicamento(s) que se indica en combinación con ribavirina para el tratamiento de hepatitis C.

Ribavirina en combinación con AAD

Consulte también la información de prescripción del agente antiviral directo correspondiente (s) para una descripción completa de los datos clínicos con una combinación de este tipo. Sólo la descripción del uso de la ribavirina con interferón (PEG) se detalla en esta actual información de prescripción.

Método de Administración

La ribavirina tableta recubierta, se administra oralmente en dos dosis divididas, con alimentos (por la mañana y por la noche). Debido al potencial teratogénico de la ribavirina, las tabletas recubiertas no deben romperse ni triturarse.

Dosis a administrase

La dosis de ribavirina depende del genotipo viral y el peso corporal del paciente (consultar la Tabla 1). La tableta de ribavirina se administra por vía oral cada día en dos dosis divididas (mañana y noche) con alimentos.

Tabla 1 Dosis de ribavirina recomendada en combinación con otro(s) medicamento(s)

Medicamento para uso en combinación	Dosis diaria de ribavirina	Número de Tabletas recubiertas
Antivirales de acción directa (AAD)	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)

PegIFN alfa-2a con AAD	**< 75 kg = 1000 mg**	**5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)**
	≥ 75 kg = 1200 mg	**6 x 600 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)**
PegIFN alfa-2a sin AAD	**Genotipo 2/3 sin exposición previa** **Genotipo 2/3/4 confección con VIH** **800 mg**	**4 x 400 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)**
	Genotipo 1/4 **Genotipo 2/3 con tratamiento previo** **Genotipo 1 confección con VIH** **< 75 kg = 1000 mg** **≥ 75 kg = 1200 mg**	**5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)** **6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)**
IFN alfa-2a sin DAA	**< 75 kg = 1000 mg**	**5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)**
	≥ 75 kg = 1200 mg	**2 x 600 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)**
PegIFN alfa-2b con o sin DAA	**< 65 kg = 800 mg**	**4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)**
	65 – 80 kg = 1000	**5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)**
	81 – 105 kg = 1200 mg	**6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)**
	> 105 kg = 1400 mg800 mg	**7 x 200 mg (3 por la mañana, 4 por la noche)**

Duración del tratamiento

La duración de la terapia depende del medicamento(s) que se combina con ribavirina y puede depender de varias características de los pacientes o del virus, incluido el genotipo, si hay co-infección, historia previa de tratamiento o de la respuesta cuando se está en tratamiento.

Modificación de dosificación para reacciones adversas

La modificación de la dosis de la ribavirina depende de cual medicamento(s) se utiliza en combinación.

Si un paciente tiene una reacción adversa severa potencialmente relacionada con la ribavirina, la dosis de la ribavirina debe ser modificada o el medicamento debe ser descontinuado si es apropiado, hasta que la reacción adversa disminuya o

disminuya en severidad. La Tabla 2 proporciona directrices para las modificaciones de dosis y la interrupción con base a la concentración de la hemoglobina del paciente y el estado cardíaco.

Tabla 2. Guías de la modificación de dosis de la ribavirina, tableta recubierta, para el manejo de la anemia producida por el tratamiento

Valores de laboratorio para Hemoglobina	Reducir la dosis de ribavirina si [1]/[2]:	Descontinuar ribavirina si:
Pacientes con enfermedad no cardíaca	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Pacientes con historial de enfermedad cardíaca estable	Disminución > 2 g/dl en hemoglobina durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción de dosis permanente)	< 12 g/dl a pesar de 4 semanas a dosis reducida
[1] Los pacientes cuyas dosis de ribavirina es 1000mg (<75 kg) o 1200 mg (> 75 kg), la dosis puede ser reducida a 600 mg diariamente administrando una tableta recubierta de 200 mg en la mañana y dos tabletas recubiertas de 200 mg en la noche. Si la anormalidad se invierte, la ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores. [2] Los pacientes cuyas dosis de ribavirina es 800mg (<65 kg) 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) o 1400 (>105kg), la primera reducción de dosis de ribavirin es por 200mg/dia (excepto pacientes recibiendo 1400 mg, la reducción debe ser de 400 mg). Si se necesita, una segunda reducción de dosis de ribavirina de 200 mg/dia. Pacientes cuya la dosis de ribavirina fue reducida a 600 mg diariamente administrando una tableta recubierta de 200 mg en la mañana y dos tabletas recubiertas de 200 mg en la noche. **Si la anormalidad se invierte, ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores.		

Consulte también la información de prescripción de peginterferón alfa o interferón alfa para la modificación y / o discontinuación de la tomada en caso de reacción adversa grave potencialmente relacionadas con estos fármacos.

Uso de la ribavirina tableta recubierta en poblaciones especiales

Deterioro renal

Los regímenes de dosis recomendados de la ribavirina dan pie a incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de la ribavirina en pacientes con deterioro renal.

La dosis diaria total de la ribavirina debe ser reducida para los pacientes con depuración de creatinina menor o igual a 50 ml/min como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.La modificación de Dosis cuando hay Deterioro Renal

Depuración de Creatinina	Dosis de Ribavirina (diaria)
30 - 50 ml/min	Dosis alternativas, 200 mg and 400 mg intercalado
< 30 ml/min	200 mg día
Hemodiálisis	200 mg día

Por lo tanto, la ribavirina debe utilizarse en dichos pacientes sólo cuando se considere que esto es esencial. La terapia debe iniciarse (o continuarse si se produce deterioro renal mientras se está en terapia) con precaución extrema y monitoreo intensivo de concentraciones de hemoglobina, con acción correctiva, según sea necesaria, a lo largo del periodo de tratamiento.

Si las reacciones adversas severas o alteraciones de las pruebas de laboratorio, debiese suspender la ribavirina, en su caso, hasta que las reacciones adversas desaparezcan o disminuían en severidad. Si la intolerancia persiste después de reiniciar la ribavirina, debe interrumpirse la terapia. No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Deterioro hepático
El funcionamiento hepático no afecta la farmacocinética de la ribavirina (consultar Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis de la ribavirina en pacientes con deterioro hepático.

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 la ribavirina tableta recubierta no se recomienda para el uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad) debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. Sólo están disponibles datos limitados de seguridad y eficacia en los niños y adolescentes (6 - 18 años) en combinación con peginterferón alfa-

2a. Si necesita una evaluación de beneficio/riesgo caso a caso con respecto a la utilización de la ribavirina en niños.

Indicaciones:

La ribavirina, está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica como parte de un régimen de combinación.

Contraindicaciones:

La ribavirina está contraindicada en las siguientes situaciones:

- **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 un reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia.**
- **Mujeres que estén en periodo de lactancia.**
- **Un historial de enfermedad cardíaca severa pre-existente, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada, en los seis meses previos.**
- **Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia depranocítica).**

Consulte también la información de prescripción del medicamento(s) que se utiliza en combinación con la ribavirina para contraindicaciones relacionadas con esos productos.

Advertencias y precauciones:

La terapia de la ribavirina en combinación con (PEG) interferón alfa

Hay varias reacciones adversas graves asociadas con la terapia de combinación de la ribavirina con (PEG) interferón alfa. Estos incluyen:

- **Graves efectos sobre el sistema nervioso central y psiquiátricos (por ejemplo, depresión, ideas de suicidio, intento de suicidio y el comportamiento agresivo, etc.)**
- **Trastornos oculares graves**
- **Trastornos dentales y periodontales**
- **La inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes**

Consulte también la información de prescripción de (PEG) interferón alfa para obtener más informaciones sobre las recomendaciones para el seguimiento y el manejo con respecto a estas reacciones adversas antes de iniciar el tratamiento.

Riesgo teratogénico

Antes de iniciar el tratamiento con la ribavirina, el médico debe informar por completo al paciente del riesgo teratogénico de la 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 el tratamiento con la 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 la ribavirina.

Hemólisis y Sistema Cardiovascular
Se observó una disminución en los niveles de la hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con la ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando la 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. El riesgo de desarrollar anemia es mayor en la población de mujeres. Aunque la ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con la 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 anormalidades 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 descontinuación de la terapia. No hay datos en niños o adolescentes con un historial de enfermedad cardíaca. Se han reportado en la literatura pancitopenia y supresión de médula ósea que ocurren dentro de 3 a 7 semanas después de la administración de la ribavirina y un peginterferón concomitantemente con azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la descontinuación de la terapia antiviral contra VHC y azatioprina concomitante y no volvió a ocurrir después de la reintroducción de cualquier tratamiento.

El uso de la terapia de combinación de la ribavirina y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que fallaron a tratamientos previos no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que descontinuaron la terapia previa por 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 descontinuarse inmediatamente e instituirse la 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 descontinuarse la ribavirina en combinación otros medicamentos. 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 descontinuar la terapia.

Deterioro renal
La farmacocinética de la ribavirina se altera en pacientes con disfunción renal debido a la 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 la ribavirina con el régimen de dosis recomendado en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con depuración de creatinina < 50 ml/minuto, por lo tanto se recomiendan ajustes de la dosis de la ribavirina en estos pacientes. Las concentraciones de hemoglobina deben monitorearse intensivamente durante el tratamiento y se deben tomar acciones correctivas según sea necesario.

Trasplante
La seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y la 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 también la información de prescripción s respectivos 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 de traslape de toxicidades con otros medicamentos 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 Altamente Activa (HAART) podrían estar bajo un 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 (ddI). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se agregue peginterferón alfa-2a y ribavirina a HAART.

El uso concomitante de la 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 otros medicamentos debe descontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

La co-administración de la ribavirina y la didanosina no se recomienda debido al riesgo de toxicidad mitocondrial. Además, la co-administración de la ribavirina y de la estavudina debe evitarse para limitar el riesgo potenciar la 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. Valores basales aceptables que se

podrían considerar como referencia antes de iniciar el tratamiento con la ribavirina:

- **Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)**
- **En pacientes co-infectados con VIH-VHC, están disponibles los datos de seguridad y eficacia limitados en sujetos con conteos de CD4 menores a 200 células/µL. 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 la 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 4 meses posteriormente. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 7 meses 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.

3.3.9. VIEKIRA PAK

Expediente : 20088150
Radicado : 2016080103
Fecha : 15/06/2016
Interesado :AbbVie S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Ombitasvir + 75mg de Paritaprevir + 50mg de Ritonavir + 250mg de Dasabuvir.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

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.
  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 descontinuados 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. Losmedicamentos 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, nauseas, 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 conViekira 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.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión USPI Abril/16.
- Información para prescribir USPI Abril/16

Nueva dosificación:

Dosis y Administración:
Controles antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK
Antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática.

Dosis recomendada en adultos
VIEKIRA PAK son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas 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/díapara sujetos con <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 (7).. 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 compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK	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
Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C).

Nuevas indicaciones: Viekira Pak está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC).

- Genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada
- Genotipo 1a y sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial.
- 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:
  - 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.
  - Con medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
  - Con medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.
  - En pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)
  - La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak.

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Clase de Medicamento	**Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados**	**Comentarios Clínicos**
Antagonistas de Adrenorecepto res Alfa-1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipertensión
Anti-angina	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Antipsicótico	Lurasidona Pimozida	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		mortales. Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas
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 (5.1)]
Productos Herbales	Hierba de san Juan (Hypericum perforatum)	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	Lovastatina, Simvastatina	Potencial miopatía

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
reductasa		incluyendo rabdomiolisis.
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.
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 benzodiacepinas. Existe un

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

Advertencias y precauciones:

Riesgo de descompensación hepática e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis
Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con viekira pak. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con viekira pak. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de alt, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Viekira pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (child-pugh b y c).
Para los pacientes con cirrosis:

- monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces.
- descontinúe viekira pak en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.

Incremento del riesgo 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 descontinuados 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 monitorizar cuidadosamente:

- Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, nauseas, 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 directa, 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 de 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.

Ver la tabla 5 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de dosificación. 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 monitorizar 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.

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:

- **Inserto versión USPI Abril/16.**
- **Información para prescribir USPI Abril/16**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**

Dosificación:

Dosis y Administración:

Controles antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK

Antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática.

Dosis recomendada en adultos

VIEKIRA PAK son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas 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/díapara sujetos con <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. 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 compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK	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

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C).

Indicaciones: Viekira Pak está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC).

- **Genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada**
- **Genotipo 1a y sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina.**

Contraindicaciones

- **Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial.**
- **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:**
  - **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.**
  - **Con medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.**
  - **Con medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.**
  - **En pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)**

- **La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak.**

Tabla 2. 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
Anti-angina	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Antipsicótico	Lurasidona Pimozida	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales. Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales,

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		tales como arritmias cardíacas
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 (5.1)]
Productos Herbales	Hierba de san Juan (Hypericum perforatum)	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.
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	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
	arterial pulmonar (HAP)	
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 benzodiacepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

Advertencias y precauciones:

Riesgo de descompensación hepática e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis:

Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con viekira pak. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con viekira pak. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de alt, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Viekira pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (child-pugh b y c).
Para los pacientes con cirrosis:

- **monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).**
- **realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces.**

- **Descontinúe viekira pak en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.**

Incremento del riesgo 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 descontinuados 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 monitorizar cuidadosamente:

- **Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, nauseas, 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 directa, 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 de 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.**

Verificar los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de dosificación. 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 monitorizar 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.

3.3.10. URSACOL 300 mg

Expediente : 29634
Radicado : 2013133962 / 2016101525

Fecha : 27/07/2016
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de ácido ursodesoxicolico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula biliar está intacta.

Contraindicaciones: Embarazo. No debe usarse en presencia de inflamación aguda de la vesícula biliar, obstrucción del tracto biliar, desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado. Cuando la vesícula biliar no puede ser visualizado con rayos x, en pacientes con cálculos biliares calcificados, disturbios contráctiles de la vesícula biliar o frecuentes cólicos biliares.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014013192 emitido mediante Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de las indicaciones para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

- Tratamiento de los síndromes colestásicos.
- Tratamiento de la colestasis intrahepática en el embarazo.
- Tratamiento de la colestasis secundaria a fibrosis quística.
- Tratamiento de la colangitis esclerosante primaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

- **Tratamiento de los síndromes colestásicos.**
- **Tratamiento de la colestasis intrahepática en el embarazo.**
- **Tratamiento de la colestasis secundaria a fibrosis quística.**
- **Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula está intacta.**
- **Tratamiento de la Cirrosis biliar primaria.**

- **Disolución de los cálculos biliares en combinación con litotripsia.**

B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.11. FANHDI 250 UI FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO
FANHDI 500 UI FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO
FANHDI 1500 UI
FANHDI 1000 UI

Expediente :201885 / 201884 / 20022502 / 20022505
Radicado : 2016080638 / 2016080639 / 2016080641 / 2016080642
Fecha : 16/06/2016
Interesado :Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda.

Composición:
Cada vial contiene 250UI de factor VIII antihemofilico.
Cada vial contiene 500UI de factor VIII antihemofilico (proteínas totales </= 90mg).
Cada vial contiene 1500UI de factor VIII de coagulación.
Cada vial contiene 1000UI de factor VIII (proteínas totales)

Forma farmacéutica:Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones: Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, 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:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto allegado mediante los radicados

Nuevas indicaciones:

Hemofilia A
Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand

Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia
Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducirinmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII

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:

- **Inserto allegado para los productos de la referencia**
- **Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

Indicaciones:

Hemofilia A
Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand
Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia
Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1 NEUROBION TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19993599
Radicado : 2016074193
Fecha : 03/06/2016
Interesado :Merck S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Tiamina + 150mg de Piridoxina.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: Neuropatias secundarias a deficiencias de vitaminas B1 Y B6.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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

Nueva condición de venta: Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisorarecomienda negar la modificación de condición de venta teniendo en cuenta que la indicacion principal requiere de diagnostico, tratamiento y supervision médica.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 25 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016075459 del 22 de junio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab 10mg/mL solución inyectable, 5 cajas por 5 viales cada uno.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta en el tiempo del 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. Adicionalmente se aclara que el Invima no autoriza rotulado de los medicamentos autorizados como vitales no disponibles, que incluya información de programas de uso compasivo. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.02. El 25 de Julio de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016098784 del 22 de julio de 2016 allegado por SUMPHARMA S.A. Para el Producto L-Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable, 2 viales.

CONCEPTO: Una vez revisados los soportes allegados, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evidencia que no se ha demostrado que el paciente haya presentado una reacción alérgica al uso de la L Asparaginasa, no hay concordancia entre la indicación propuesta en la carta de solicitud y la historia clínica del paciente (La carta describe Reacción adversa alérgica al uso de L Asparaginasa nativa, mientras la Historia clínica no describe esta RAM). Se resumen las revisiones del uso de la L Asparaginasa E Coli, la forma Pegilada y la Asparaginasa Erwiniana donde se evidencia que estas dos últimas están indicadas para pacientes que han presentado reacción alérgica a la L Asparaginasa E Coli y que existen diferentes protocolos para manejo de LLA.

- **La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli página 104 capítulo Efectividad de l-Asparaginasa.**
- **Las guías de la National comprehensive network año 2016 para Leucemia describen el uso de la L Asparaginasa E Coli, pero aclaran que no cuentan con disponibilidad en el mercado. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf**
- **En Argentina. En relación al uso de nuevas formulaciones debemos mencionar a la Peg-Asparaginasa disponible en nuestro país y autorizada por ANMAT en caso de reacciones alérgicas a la Asparaginasa nativa (actualmente autorizada**

en 1° línea FDA). http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf

- En Cuba: La preparación de elección es la L-Asa proveniente de E.coli a una dosis de 5000 U x m2 de SC x dosis ev cada 3er día x 8 Si se presenta una reacción alérgica alternativamente se empleará L-Asa de Erwinia a 10,000 u x m2 de SC cada 2 días hasta completar las dosis Si se dispone de PEG-L-Asa puede emplearse a 1000 u x m2 de SC x 1 o 2 dosis cada 2 semanas dependiendo de las dosis pendientes. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf

- Estudio BFM-95 MODIFICADO COG G.H.O.M.P.V. - 2006 Reacción anafiláctica con Asparraginasa (E. Coli) sustituir por Asparraginasa Erwinia o PEG asparraginasa (Oncaspar) 1 dosis de PEG Asparraginasa equivale (25.000UI) = 4 – 6 dosis de E. Coli. PEG Asparraginasa debe administrarse a intervalos de 2-4 semanas. Reacción alérgica a PEG Asparraginasa puede sustituirse por Asparraginasa de Erwinia C si no la ha recibido antes. http://www.fundacionbadan.org/ArchivosMiscelaneos/PROTOCOLO%20BFM-95%20MODIFICADO%202006.pdf

- BFM intercontinental NORMAS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) CON EL PROTOCOLO IC-BFM-20002. Autores: Grupo BFM Intercontinental. L-Asparaginasa (L-Asa) de E.coli: 5,000 U/m2 /día ev. en 1 hora los días 12, 15, 18, 21, 24, 27,30 y 33.En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepática al igual que la VCR así que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la P debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. ***La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada.*** http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lla_pediatria.pdf

- En México “PROTOCOLO DE LA ATENCIÓN PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. GUÍA CLÍNICA Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO” Existen varias formas de L-Asparaginasa disponibles para usarse en el tratamiento de los niños con LLA, la L-Asparaginasa E. coli es la más usada. La pegaspargasa representa una forma alternativa de la L-Asparaginasa en la que la enzima E. coli está modificada por el adjunto covalente glicol polietileno. La pegaspargasa tiene una vida media sérica mucho más larga que la L-Asparaginasa E. coli nativa, lo cual le permite propiciar una reducción de la asparagina con una administración menos frecuente. Una dosis única intramuscular de pegaspargase administrada conjuntamente con vincristina y prednisona durante la terapia de inducción, parece tener una actividad y

toxicidad similar a la de 9 dosis de L- Asparaginasa E. coli intramuscular (3 veces a la semana por 3 semanas). http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpfs/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf

- **NCBI. El polietilenglicol conjugado L-Asparaginasa o L-Asparaginasa nativa en combinación con agentes estándar para niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda recaída de médula ósea: un estudio del Grupo de Oncología Infantil (POG 8866). La PEG Asparaginasa es un agente útil en pacientes con reacciones alérgicas a la Asparaginasa nativa. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042277**
- **Antioquia. El Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA. Ofició al INVIMA y al Ministerio de salud y protección social, describiendo el uso de la forma pegilada de la L Asparaginasa para los casos de alergia a la L Asparaginasa: "(...) El medicamento PEG-Asparaginasa o Asparaginasa Pegilada, no cuenta en Colombia con un registro sanitario que permita su comercialización. La problemática identificada por el Consejo Departamental Asesor de Cáncer infantil del departamento de Antioquia – CDACIA se basa en que el medicamento se requiere cuando existe pacientes que reaccionan inmunológicamente a la L - Asparaginasa el cual es el medicamento autorizado como de elección(..)"**
- **NCBI. Pediatr Blood Cancer. 2010 Feb; 54(2):199-205. doi: 10.1002/pbc.22225. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. La Asparaginasa Erwinia se debe considerar para los pacientes de E. coli-Asparaginasa alérgica http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973**
- **En la Actualización del tratamiento con L-asparraginasa en Pediatría Update on L-asparaginase treatment in paediatrics. 2013 se describen diferentes protocolos para manejo de LLA en los que se encuentra que la mayoría inicia con L Asparaginasa. Es decir los pacientes tienen diferentes posibilidades de manejo diferentes al protocolo BFM: Tabla 3. Asparaginasa en los diferentes protocolos actuales**
- **En la Actualización del tratamiento con L-asparraginasa en Pediatría Update on L-asparaginase treatment in paediatrics. 2013 se describen diferentes protocolos para manejo de LLA en los que se encuentra que la mayoría inicia con L Asparaginasa. Es decir los pacientes tienen diferentes posibilidades de manejo diferentes al protocolo BFM: Tabla 3. Asparaginasa en los diferentes protocolos actuales**

Protocolo	Ciclo	Riesgo	Primera línea				Segunda línea	
			Formulación	Dosis UI/m^2	Vía	Intervalo	Formulación	Dosis UI/m^2
SEHOP2005	IND	RE	*E. coli* nativa	5.000 ×10	Im	48h	*Erwinia*	+50%
		AR/MAR		10.000×10		48h		
	INF	AR		10.000×10		48h		
	MANT	AR		10.000×4		Mensual	PEG-ASP	2.500/1.250
	Bloque A,B,C	MAR		10.000×3/5		Mensual		
PETHEMABR 2001RI 1996AR 2005	IND	BR/RI	*E. coli* nativa	10.000×9	iv(1h)/im	24h3/sem	*Erwinia*	Doble
		AR		10.000×9		48h		
	RI-CON	BR		10.000×6		24h2/sem		
		RI		10.000×6		24h2/sem		
		AR		20.000×2		Mensual		
	MANT+REF	BR		20.000×5		Mensual		
		RI		20.000×7		Mensual		
		AR		20.000×6		Mensual		
St. Jude	IND		*E. coli* nativa	10.000×9	im	48h	*Erwinia*	20.000-40.000
	CONS	BR		10.000×18		48h		
		RE/AR		25.000×6		Semana		
BFM			PEG-ASP	2.500	iv (2h)/im		*Erwinia*	10.000-20.000
DFCI	INF	RE/AR	*E. coli* nativao	25.000×30		Semana	*Erwinia*	25.000
			PEG-ASP	2.500 ×30		Semana		

AR: alto riesgo; BFM: Berlin-Frankfurt-Munster; BR: bajo riesgo; CONS: consolidación; DFCI: Dana-Farber Cancer Institute; IND: inducción; INF: intensificación; MANT: mantenimiento; MANT+REF: mantenimiento con refuerzo; MAR: muy alto riesgo; PETHEMA: Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RI-CON: reinducción consolidación; SEHOP: Sociedad Española Hematología y Oncología Pediátricas. http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-con-l-asparraginasa/articulo/S1695403313001537/#tbl0015

Por lo anterior se concluye que no procede autorizar el uso de la Asparaginasa Pegilada en este caso en particular

3.9.03. El 24 de agosto de 2016, 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 la solicitud de importación y solicita emitir concepto técnico del radicado 2016114296 del 19 de agosto de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir y Probenecid

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia paciente con antecedente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) con infección viral sin respuesta a manejo con medicamentos disponibles en el país. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del Cidofovir y el probenecid y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.04. El 24 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016097272 del 19 de agosto de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto creatina monohidrato 15 mg/15mL líquido oral 18 frascos por 480mL.Clorhidrato de Cisteamina 0,55% colirio oftálmico.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteamina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el

reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.05. El 24 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento la solicitud de importación al radicado 2016090376 del 19 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico para iniciar manejo con Tolvaptan de la poliquistosis renal, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante realice seguimiento al plan de monitorización y vigilancia de los riesgos del paciente frente a los eventos que se describen en la literatura científica y sanitaria disponible que incluyen: la depleción del volumen y deshidratación, incremento agudo de sodio sérico y secuelas neurológicas, presentación de hiperglicemia, diabetes Mellitus, hiperuricemia, hiperpotasemia y arritmias cardiacas, hipernatremias, alteración de la función hepática, además de tener en cuenta la interacción con medicamentos (ejemplo: ketoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem, barbitúricos , rifampicina) o alimentos que disminuyen la actividad enzimática específica (CYP3A4). Se recuerda que deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos y los problemas relacionados con el medicamento en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.06. El 25 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016090367 del 22 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI, 1 vial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia reacción alérgica a la Asparaginasa Pegilada, soportada con Historia Clínica, formato de reporte de la Reacción adversa y reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización de la función hepática, vigilar niveles de amilasa, lipasa y/o insulina en suero para excluir hiperglucemia y pancreatitis grave. Se recuerda que se deben reportar los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.07. El 25 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016080644 del 22 de julio de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 1 caja por 70 cápsulas, 3 cajas por 70 cápsulas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del inicio del tratamiento y uso de las dos concentraciones del producto autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.08. El 25 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016078337 del 22 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anakinra 100 mg 364 jeringas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co –

Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.09. El 24 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento la solicitud de importación al radicado 2016090379 del 19 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico para iniciar manejo con Tolvaptan de la poliquistosis renal, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante realice seguimiento al plan de monitorización y vigilancia de los riesgos del paciente frente a los eventos que se describen en la literatura científica y sanitaria disponible que incluyen: la depleción del volumen y deshidratación, incremento agudo de sodio sérico y secuelas neurológicas, presentación de hiperglicemia, diabetes Mellitus, hiperuricemia, hiperpotasemia y arritmias cardiacas, hipernatremias, alteración de la función hepática, además de tener en cuenta la interacción con medicamentos (ejemplo: ketoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem, barbitúricos , rifampicina) o alimentos que disminuyen la actividad enzimática específica (CYP3A4). Se recuerda que deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos y los problemas relacionados con el medicamento en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.10. El 24 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento la solicitud de importación al radicado 2016090381 del 19 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico para iniciar manejo con Tolvaptan de la poliquistosis renal, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante realice

seguimiento al plan de monitorización y vigilancia de los riesgos del paciente frente a los eventos que en se describen en la literatura científica y sanitaria disponible que incluyen: la depleción del volumen y deshidratación, incremento agudo de sodio sérico y secuelas neurológicas, presentación de hiperglicemia, diabetes Mellitus, hiperuricemia, hiperpotasemia y arritmias cardiacas, hipernatremias, alteración de la función hepática, además de tener en cuenta la interacción con medicamentos (ejemplo: ketoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem, barbitúricos , rifampicina) o alimentos que disminuyen la actividad enzimática específica (CYP3A4). Se recuerda que deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos y los problemas relacionados con el medicamento en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.11. El 26 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099734 del 25 de julio de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200 mg tableta, 1539 tabletas.

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 realizada por el médico especialista tratante, legible, institucional, actualizada que incluya estado funcional del paciente. (Adjuntaron HC de marzo de 2016 impresa en julio de 2016)
Aclarar el tipo de TAC de tórax que allegaron (que en la carta describen como TAC, en el reporte no es explicito que sea de alta resolución)

3.9.12. El 26 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099731 del 25 de julio de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200 mg tableta, 729 tabletas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la literatura científica disponible, la información que previamente se ha recibido del paciente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:
• No adjuntan resultados de pruebas de función pulmonar solicitadas en febrero de 2016 (según guías ALAT el tratamiento con medicamentos está indicado en

pacientes con capacidad vital forzada mayor del 50% y Difusión pulmonar de monóxido de carbono DLCO mayor de 35%)
Por lo tanto se considera que el interesado debe allegar:
• Resultados de las pruebas de función pulmonar recientes que incluyan CVF y DLCO y descripción del estado funcional del paciente.
• En el caso de que las pruebas de función pulmonar no cumplan con los parámetros de CVF mayor del 50% y DLCO mayor de 35% se requiere que adjunten la evidencia científica que demuestre seguridad y eficacia de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con este compromiso pulmonar

3.9.13. El 26 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099725 del 25 de julio de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200 mg tableta, 999 tabletas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra:
• No adjuntan resultados de pruebas de función pulmonar (según guías ALAT el tratamiento con medicamentos está indicado en pacientes con capacidad vital forzada mayor del 50% y Difusión pulmonar de monóxido de carbono DLCO mayor de 35%)
• Historia clínica no describe análisis de los antecedentes exposicionales, ocupacionales, ni descripción de descarte de toxicidad de medicamentos, o el estudio de enfermedad del colágeno.
Por lo tanto se considera que el interesado debe allegar:
• Resultados de las pruebas de función pulmonar recientes que incluyan CVF y DLCO
• Historia clínica ampliada del médico especialista tratante que incluya el análisis de los antecedentes exposicionales, ocupacionales, descarte de la toxicidad de medicamentos usados y el resultado del estudio de enfermedades del colágeno.
• Evidencia científica que demuestre seguridad y eficacia de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con capacidad vital forzada menor del 50% y Difusión pulmonar de monóxido de carbono menor de 35%

3.9.14. El 26 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016076888 del 25 de julio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab solución inyectable 100mg/10mL, 7 cajas por 5 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento ya que no aporto la justificación para no usar medicamentos disponibles en el país para carcinoma renal (anticuerpos monoclonales) adicionalmente no enviaron el reporte de la presunta reacción adversa al medicamento Sunitinib (vasculitis) conforme lo establece el alcance de la Resolución 1403/2007 donde los profesionales de la salud somos responsables de la Farmacovigilancia y debemos reportar esta información al Invima. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular.

3.9.15. El 24 de agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016114257 del 19 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 6 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología y comorbilidad del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.16. El 24 de agosto de 2016, 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 la solicitud de importación y solicita emitir concepto técnico del radicado 2016114303 del 19 de agosto de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir y Probenecid

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora considera que se han agotado las alternativas disponibles en el país para el manejo de infección viral en paciente pos trasplante de medula ósea por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización e informar de los resultados obtenidos. En el caso de reacciones

adversas: mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos estableció que la información de los eventos adversos en Farmacovigilancia deben ser allegados a través de la plataforma de "reporte en línea" a partir del 01/04/2016.

3.9.17. El 27 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099745 del 25 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Trihexifenidilo 5 mg tabletas, 22 cajas por 100 tabletas cada una.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.18. El 27 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099735 del 25 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Ubiquinol Liposomal concentrado 100mg/mL solución oral, 4 botellas por 170mL cada una.

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 allegando la evidencia científica robusta disponible sobre la eficacia y la seguridad del producto solicitado en este caso particular para el manejo de la patología con que cursa el paciente.

3.9.19. El 27 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099732 del 25 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 6 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:
• Reporte del Genotipo (mencionan genotipo 1)
• Análisis del descarte de uso de las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de pacientes que cursan con Hepatitis C Crónica genotipo 1
• Describir lo medicamentos con que ha sido manejada la hepatitis C crónica de la paciente especificando duración, dosis y resultados
• Ampliar la información del cambio de la prescripción (allegar la evidencia científica robusta)

3.9.20 El 27 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099726 del 25 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Ubiquinol Liposomal concentrado 100mg/mL solución oral, 4 botellas por 170mL cada una.
CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información de la evidencia científica robusta disponible sobre la eficacia y la seguridad del producto solicitado en este caso particular para el manejo de la patología con que cursa el paciente.

3.9.21. El 27 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016085502 del 23 de julio de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Anagrelide 0,5 mg. cápsulas, 1 frasco por 100 tabletas cada uno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia tolerancia al medicamento y que se encuentra en el plan de escalar a la dosis tope tolerable, requiriendo supervisión permanente y evaluación de resultados. La próxima solicitud debe reportar los logros o el replanteamiento del manejo. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.22 El 27 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099890 del 23 de julio de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 5 mg cápsulas, 3 frascos por 28 cápsulas cada uno.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia que se trata de menor de edad con importante riesgo cardiovascular, buena tolerancia al medicamento y aumento de HDL respecto al último control, pruebas de función hepática dentro de límites normales y que el equipo de cuidado ha evaluado con la familia el balance de los riesgos y beneficios. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que frente a los resultados de los controles del CT y HDL del 15/07/16 se deben procurar esfuerzos de control nutricional que permitan establecer si los resultados corresponden a un fallo terapéutico, fallo nutricional o fallo a la adherencia al tratamiento, para próxima solicitud. Se aprueba en este momento la continuidad del uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Deben tener en cuenta que la autorización se da como medicamento vital no disponible, no para programas de uso extendido o compasivo

3.9.23 El 27 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099742 del 23 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Liothyronine T3 25 mcg tabletas, 2 frascos por 100 tabletas.

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:

1. Historia clínica completa, ya que los soportes no incluyen resultados recientes de paraclínicos, examen físico, análisis, plan que describa la indicación del medicamento solicitado y mecanismos de seguimiento para el uso del producto solicitado

2. Copia de historia clínica donde se hace diagnóstico de resistencia central y periférica a hormonas tiroideas o soportes que sustenten el uso de Liotironina

3.9.24. El 28 de Julio de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016100539 del 27 de julio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el Producto Nivolumab 100 mg/10mL, para infusión IV, 35 viales.

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 tiempo de uso del Bevacizumab + interferón y los resultados obtenidos.

3.9.25 El 28 de Julio de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016100499 del 27 de julio de 2016 allegado por Selig de Colombia S.A. Para el producto Nephromag para marcación con Tecnecio Mertiatida 200 mcg, 200 viales para varios pacientes,

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

• Concepto de entidades especializadas en radiodiagnóstico sobre que se trata de un medicamento único e indispensable, que no cuenta con sustitutos en el mercado
• Corregir la tarifa para solicitar medicamentos para más de un paciente bajo la modalidad de vital no disponible
• Precisar cuál es la cantidad solicitada (describen dos cantidades)
• Aclarar el número del lote del producto
• Anexar el certificado de análisis del producto a importar
• Describir la composición del kit
• Adjuntar el IUM

3.9.26. El 28 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016036513 del 27 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80 mg/10mL, solución oral caja por 30 sobres y Riboflavina 343mg/1g, polvo para reconstituir a solución oral frasco por 100g, 18 cajas y 6 frascos respectivamente.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se encuentra que el recurso no fue interpuesto por la importadora que radico la solicitud. El Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo establece que el recurso de reposición debe Interponerse dentro del plazo legal, por el interesado o su representante o apoderado debidamente constituido. Se reitera que para las solicitudes de continuidad se requiere que alleguen los soportes clínicos (Historia clínica, reportes de paraclínicos, entre otros) donde se evidencie que durante el uso del producto solicitado, se obtuvieron resultados explícitos

(mediciones objetivas) y que aporten la evidencia científica robusta que demuestre la seguridad y eficacia en el tratamiento de la Leucoencefalopatía mitocondrial con el producto solicitado.

3.9.27. El 29 de Julio de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016101511 del 28 de julio de 2016 allegado por Pfizer S.A. Para el Producto Palbociclib 125mg cápsula, 63 cápsulas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar la siguiente información:

1. Adjuntar los resultados del análisis final del estudio fase III (PALOMA III) y sus publicaciones (Se demostró eficacia y seguridad para uso en pacientes con la patología descrita en esta solicitud?)

2. Ampliar la información de los protocolos de manejo que ha recibido la paciente (nombres de medicamentos, dosis, duración de tratamiento, reacciones, resultados)

3. Consolidar y ampliar la información de las alternativas terapéuticas disponibles usadas y las descartadas

4. Ampliar la información del estado funcional de la paciente

3.9.28. El 29 de Julio de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016101192 del 28 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI polvo liofilizado, 208 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda vigilar adherencia al uso del medicamento autorizado y al tratamiento integral además de la monitorización permanente del uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.29. El 29 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016083455 del 27 de julio de 2016

allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, 92 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la Historia clínica donde figura la confirmación del diagnóstico de la paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.30. El 29 de Julio de 2016, 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016101194 del 27 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Levotiroxina 500mcg, polvo liofilizado, 30 viales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del producto en éste caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Deben corregir la carta de solicitud, pues solicitan el medicamento con otro tipo de unidades a las prescritas

3.9.31. El 29 de Julio de 2016, 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016100870 del 27 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable, 5 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente y reportaron al Programa Nacional de Farmacovigilancia la RAM asociada al uso de L Asparaginasa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio y que según la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea para lo que pueden consultar la

siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.32. El 29 de Julio de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016101509 del 28 de julio de 2016 allegado por Pfizer S.A. Para el Producto Palbociclib 125 mg, 63 cápsulas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar la siguiente información:

1. Adjuntar los resultados del análisis final del estudio fase III (PALOMA III) y sus publicaciones (Se demostró eficacia y seguridad para uso en pacientes con la patología descrita en esta solicitud?)

2. Ampliar la información de los protocolos de manejo que ha recibido la paciente (nombres de medicamentos, dosis, duración de tratamiento, reacciones, resultados)

3. Consolidar y ampliar la información de las alternativas terapéuticas disponibles usadas y las descartadas

4. Ampliar la información del estado funcional de la paciente

3.9.33. El 29 de Julio de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016084320 del 27 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI/5mL solución inyectable, 1 vial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia reacción alérgica a la Asparaginasa Pegilada, soportada con Historia Clínica, formato de reporte de la Reacción adversa y reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente... Se recuerda que se deben reportar los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.34. El 01 de Agosto de 2016, 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016102085

del 28 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg, 84 tabletas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no existen alternativas disponibles en el mercado, para la patología con que cursa la paciente (Hepatitis C crónica genotipo 2) y la comorbilidad asociada (anemia, leucopenia), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente informaciónwww.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.35. El 01 de Agosto de 2016, 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016102168 del 28 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg, 84 tabletas.

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:

1. Historia clínica con antecedentes personales, familiares, examen físico, estado funcional del paciente

2. Medicamentos utilizados para el tratamiento del paciente. Soportar causas para no usar las alternativas disponibles en el país

3. Copia de reporte del genotipo, estudios de función hepática, hemograma, carga viral, ¿Estudios de cirrosis?

4. Copia legible del documento de identidad

3.9.36. El 01 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016075354 del 28 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto dimetilsulfoxido 50%, 3 viales/50mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no soportar con evidencia científica la seguridad y eficacia del producto solicitado para el manejo de la Cistitis intersticial, además no hay claridad de la información sobre los productos que ya han sido utilizados y los resultados obtenidos con el uso del producto solicitado (balance riego beneficio: riesgos de afectar diferentes sistemas como el cardiovascular, endocrino, gastrointestinal, hematológico,

función hepática respuesta inmunológica, entre otros, contra los resultados esperados), por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.37. El 01 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016063703 del 28 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Ubiquinol Liposomal, 180 sobres.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia del producto Coenzyma Q – Ubiquinol, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia y la información allegada.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para el producto de la referencia:

Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnostico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1).

1Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.

Por lo anterior revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto para el manejo de la patología con que cursa la paciente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.38. El 01 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016077650 del 27 de julio de 2016

allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa solución inyectable 40 mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no allegar los Reportes de Estudio molecular: mutación del gen ALPL. Por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.39. El 01 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016102341 del 27 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable, 5 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, adjuntaron FOREAM y reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Deben ajustar la formula a las normas de prescripción pues la formula médica carece de pauta de administración, no tiene firma, no tiene fecha

3.9.40. El 01 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016103171 del 28 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Trihexifenidilo 5 mg Tabletas, 3 cajas por 100 tabletas cada una.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.41. El 01 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016067520 del 23 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto creatina monohidrato 15 mg/15mL líquido oral 18 frascos por 480mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación enviada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar los resultados paraclínicos y genéticos solicitados, además no describen la evaluación neurológica o el mecanismo que objetivamente demuestre modificación en el estado de la fuerza muscular antes de suspender el medicamento desde febrero de 2016 hasta la fecha. Por otro lado no se observa alguna explicación de la suspensión del tratamiento, no hubo seguimiento clínico? Se requiere manejo integral y vigilar la continuidad terapéutica. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.42. El 01 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016090564 del 22 de julio de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto creatina monohidrato 15 mg/15mL líquido oral 18 frascos por 480mL.Clorhidrato de Cisteamina 0,55% colirio oftálmico, 20 frascos.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.43. El 24 de agosto de 2016, 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 de solicitud de importación al radicado 2016113365 del 18 de agosto de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. para el producto Blinatumomab 35 mcg polvo liofilizado, 28 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra

en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y del plan de trasplante, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos de la paciente que cursa con el antecedente de "neutropenia febril persistente" frente a los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos del Blinatumomab que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica (Plan de gestión de riesgo). Se recuerda que deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.44. El 03 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016089921 del 26 de julio de 2016 allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorubicina liposomal 50mg/vial, concentrado para solución inyectable, 16 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre medicamentos utilizados, datos de la acumulación de antraciclina y estado actual de la enfermedad, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.45. El 03 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016104043 del 26 de julio de 2016 allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable, 2 viales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia la presentación de reacción alérgica a la Asparaginasa, soportada con Historia Clínica y el formato de reporte de la Reacción adversa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización permanente. Se recuerda que se deben reportar los eventos

adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.46. El 03 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016104607 del 26 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anakinra solución inyectable 100 mg/0,67mL, 28 jeringas prellenadas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, no se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la terapia anti-iL1 en el déficit de mevalonato kinasa con que cursa la paciente, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere valoración del médico especialista tratante donde se describa en forma explícita el mecanismo objetivo mediante el cual se realiza la monitorización de los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado

3.9.47. El 03 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016104718 del 26 de julio de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250mg y 125mg / sachet, polvo granulado para suspensión, 630 sobres y 90 sobres.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Para solicitar continuidad deben aportar los resultados de la Escala funcional motora o mecanismo objetivo mediante el cual visualizan los resultados obtenidos con el uso del producto solicitado. Además se reitera la detección oportuna de los eventos adversos asociados al uso del producto solicitado. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.48. El 05 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016051069 del 23 de julio de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200 mg tabletas, caja por100 tabletas, 16 cajas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de descarte de otras causas de enfermedad intersticial, corrección de solicitud de acuerdo a la prescripción médica y de que de acuerdo con las guías de las asociaciones americana y latinoamericana de tórax, la CVF y el DCLO corresponden con estado de la enfermedad que se beneficiara de la eficacia y seguridad del producto solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para la solicitud de continuidad se requiere copia de TAC de Tórax de alta resolución específico para tejido pulmonar. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.49. El 05 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016105336 del 03 de agosto de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Liotironina 25mcg tabletas, frasco por 100 tabletas, 900 tabletas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.50. El 05 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016104604 del 03 de agosto de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa 40mg/mL, Solución inyectable, 36 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se cuentan con alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Para solicitar continuidad deben presentar controles de FA y análisis de la deleción/duplicación de ALPL (HGMD professional 2015.4) tal como lo recomendó el informe de laboratorio genético

CENT GENE y la respectiva consejería genética actualizada. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.51. El 05 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016105523 del 03 de agosto de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 20 mg, cápsulas, 3 frascos por 28 cápsulas cada uno.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitoreo permanente de función hepática 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)

3.9.52. El 05 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016084987 del 03 de agosto de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ponatinib 45mg tabletas, 6 frascos, por 30 tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del seguimiento a la actividad de la enfermedad y descarte y seguimiento a la aparición de hepatitis B, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.53. El 05 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016105343 del 03 de agosto de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto L-Triyodotironina 25mcg, 14 frascos por 100 tabletas.

CONCEPTO: De acuerdo con los soportes allegados, se evidencia que la importadora a la que se le había autorizado la importación del medicamento desistió de esta autorización y que la paciente ha obtenido buenos resultados y ha tolerado el medicamento, se reitera concepto de acta 21/2015 numeral 3.9.54. "Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda manejo integral con la administradora de planes de beneficios para facilitar acceso al medicamento, mantener monitorización permanente de la función hepática durante el uso del producto solicitado y disponer de un plan de minimización de riesgos y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.54. El 05 de Agosto de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016105110 del 03 de agosto de 2016 allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el Producto L-Asparaginasa Erwinia Chrysanthemi 10000UI, 8 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se han agotado las alternativas disponibles en el mercado y que el paciente ha presentado reacción alérgica a la L asparaginasa, (adjuntaron en febrero reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia) y describen uso de Pegilada presentando sobreinfección por hongos. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos y problemas relacionados con Medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.55. El 24 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento hecho a la solicitud de importación al radicado 2016092052 del 19 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Ivacaftor x 150 mg

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la

Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.56. El 08 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016105880 del 04 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.
CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada la sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere ampliación de historia clínica, institucional y legible donde se describa:
• Información médica y paraclínica actualizada del paciente (los soportes clínicos son de enero de 2106) Incluir estado funcional
• Allegar copia del reporte de la genotipificacion del virus de hepatitis C
• Describir los tratamientos recibidos especificando dosis, duración y resultados
3.9.57. El 09 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016107918 del 08 de agosto de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anakinra Solución inyectable 100 mg/0.67mL, 112 jeringas.
CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar el uso de la autorización número 2016000375 para el medicamento Anakinra, correspondiente al radicado 2016025126, precisando fecha de inicio y fecha de terminación. Describir en forma explícita los resultados obtenidos con el uso del medicamento
3.9.58. El 09 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016106935 del 05 de agosto de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.
CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente: Hepatitis Viral C Genotipo 3A, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está

suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.59 El 09 de Agosto de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de Radicado 2016107061 del 05 de agosto de 2016 solicitud de importación allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable, 2 viales.

CONCEPTO: Una vez revisados los soportes allegados, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evidencia que el paciente ha recibido L Asparaginasa y que por la recaída, proponen tratarlo con protocolo "UKALL-R3 adaptado a nuestro medio" por lo anterior se considera necesario que precisen y alleguen

• Ampliación del protocolo mencionado versión original y la modificación que proponen para el paciente, soportando la eficacia y seguridad de esta versión del protocolo.

• Ampliar la información donde se demuestre mayor eficacia y seguridad de la versión pegilada de la L Asparaginasa sobre la forma nativa para la recaída de la LLA

• Precisar que el paciente no se encuentra en un protocolo de investigación. (Se recuerda que los medicamentos solicitados como vitales no disponibles, no deben encontrarse en ningún tipo de ensayo clínico. Decreto 481/2004)

3.9.60 El 09 de Agosto de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de Radicado 2016107396 del 05 de agosto de 2016 solicitud de importación allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750UI /5mL, 4 viales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

• Aclaración de la identificación de la paciente en la Historia clínica legible e institucional, ya que aportan copia de HC donde no coinciden los apellidos de la paciente con el documento de identidad

3.9.61. El 09 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado

2016106416 del 05 de agosto de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 20mg cápsulas, frasco por 28 cápsulas, 3 frascos.
CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia adecuada respuesta clínica con el uso del producto solicitado, mientras accede al medicamento. En virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad de uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización de la función hepática y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos, establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de "reporte en línea". Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html
3.9.62. El 10 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016107988 del 08 de agosto de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab 10mg/10mL inyección para infusión intravenosa, caja por 5 viales, 5 cajas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Melanoma Lentigo Maligno estadio IV, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.63 El 10 de Agosto de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de Radicado 2016108876 del 09 de agosto de

2016 solicitud de importación allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el Producto Daunorubicina liposomal 2mg/5mL, solución inyectable para infusión, 6 viales.

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:
1. Ampliación de historia clínica donde se aclare el diagnóstico del paciente, evolución de su patología, tiempo de inicio, cuadro clínico y reportes explícitos de paraclínicos con los que se confirmó diagnóstico.
2. Ampliación de antecedentes personales del paciente (patológicos, alérgicos, quirúrgicos, farmacológicos, hospitalizaciones).
3. Describir los tratamientos utilizados en este paciente y reportar si ha existido fallo terapéutico, hasta llegar a la opción solicitada.
4. Aportar la información sobre el manejo integral del paciente (antecedente de diabetes mellitus y en el examen de orina se evidencia glucosuria)

3.9.64. El 12 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016109270 del 10 de agosto de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anagrelide 0,5 mg. cápsula, 2 frascos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información referente a
• Actualización de la Historia clínica institucional y legible
• Fecha de inicio de la patología del paciente
• Tendencia del recuento de plaquetas (los datos son de I semestre de 2016)
• ¿Confirmaron la presencia de hiperplasia megacariocítica en aspirado y biopsia?
• Reporte de ausencia de cromosoma Filadelfia
• Describir e descarte de otras causas de causa de trombocitosis reactiva
• Descarte de síndrome mielodisplásico
• Reporte de reservas medulares de hierro normales (ferritina y VCM normales).

3.9.65. El 12 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016109269 del 10 de agosto de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical

S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal – Coenzima Q suspensión oral 80mg/10mL, 54 cajas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el neurólogo describe que con el inicio del tratamiento con Ubiquinone se disminuyeron las crisis, compromiso cerebral, se estabilizo la miopatía y el deterioro global. Teniendo en cuenta la evidencia científica disponible actualmente y el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado, medición de los indicadores clínicos y paraclínicos que permitan visualizar los resultados obtenidos (número de episodios convulsivos mensuales, medición de fuerza muscular, niveles de ácido láctico, seguimiento a los episodios encefalopatía o daño cerebral)y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.66. El 12 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016109530 del 10 de agosto de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el producto Lomitapide 10mg, 84 cápsulas cada uno.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia tolerancia y respuesta dentro de lo esperado según médico especialista tratante con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.67. El 12 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado

2016109531 del 10 de agosto de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el producto Lomitapide 10mg, cápsula frasco por 28 cápsulas, 3 frascos.

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 plan de manejo (Dieta, ejercicio, farmacológico) y metas terapéuticas, frente a que persisten cifras elevadas de Colesterol total y LDL. Se había autorizado Lomitapide x 10 mg pero no se refleja en la historia clínica el manejo con esta concentración (autorización 2016000495 de abril de 2016)

3.9.68. El 12 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016109596 del 10 de agosto de 2016 allegado por Tecnofarma S.A.Para el producto Pomalidomida 4mg cápsulas, frasco por 21 cápsulas, 2 cajas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.69. El 12 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016109529 del 10 de agosto de 2016 allegado por Aristizábal & Jiménez Abogados / Pfizer S,A,.Para el producto Palbociclib 125mg tabletas, frasco por 21 tabletas, 3 frascos..

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar la siguiente información:
1. Adjuntar los resultados del análisis final del estudio fase III (PALOMA III) y sus publicaciones (Se demostró eficacia y seguridad para uso en pacientes con la patología descrita en esta solicitud?)

2. Ampliar la información de los protocolos de manejo que ha recibido la paciente (nombres de medicamentos, dosis, duración de tratamiento, reacciones, resultados)
3. Consolidar y ampliar la información de las alternativas terapéuticas disponibles usadas y las descartadas
4. Ampliar la información del estado funcional de la paciente

3.9.70. El 16 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016110877 del 12 de agosto de 2016 allegado por Audifarma S.A.Para el producto Inhibidor C1 Esterasa 500 UI polvo liofilizado, 96 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.71. El 16 de Agosto de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016085349 del 12 de agosto de 2016 allegado por Alexion Pharma Colombia S.A.S. Para el producto kanuma 2 mg/mL concentrado para solución para infusión, 6 viales.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado los argumentos del recurso de reposición y el contenido del acta 18 de 2016 numeral 3.1.1.3. Donde figura que se requirió en la evaluación farmacológica de la sebelipasa (no se ha aprobado la evaluación farmacológica) con el siguiente concepto: la sala considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:
- Allegar caracterización fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia y el proceso de fabricación
- Evolución clínica actualizada, incluyendo calidad de vida, de los infantes sobrevivientes que fueron incluidos en el estudio clínico LAL-CLO3

- Explicar cuál es el impacto de la reducción en los parámetros lipídicos en cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo, signos síntomas, cambios estructurales hepáticos y progresión de la enfermedad.
- Allegar estudios de inmunogenicidad
En vista de lo anterior, se reitera que revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, evidencia que el medicamento solicitado como vital no disponible para más de un paciente, se encuentra en trámite de evaluación farmacológica, motivo por el cual no se encuentra incluido en las normas farmacológicas, dicho lo anterior; no es procedente acceder a la solicitud presentada de tal forma que no se cumple con uno de los requisito del Artículo 3º del Decreto 481/2004 que señala determinación de medicamento vital no disponible " (...) en todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas".
No obstante lo anterior, es preciso señalar que para los casos individuales que demuestren la confirmación diagnóstica de la deficiencia de la lipasa acida lisosomal se dispone del mecanismo de solicitud por paciente especifico o urgencia vital.

3.9.72. El 18 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016111763 del 16 de agosto de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, frasco por 28 tabletas, 3 frascos.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada la sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere ampliación de historia clínica, institucional y legible donde se describa:
• Ampliación de historia clínica donde se describa si el paciente ha recibido algún manejo para el tratamiento de su hepatitis C y razones para descartar interferón pegilado. Describir estado funcional.
• Paraclínicos actualizados del paciente ya que los allegados son de mayo de 2016.
• Allegar reporte de la Genotipificacion del VHC y carga viral

3.9.73. El 18 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016084451 del 16 de agosto de 2016 allegado por Alexion Pharma Colombia S.A.S. Para el producto Ataluren 125mg/sachet; y 250 mg/sachet, granulado para suspensión, 9 cajas y 3 cajas

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre datos actualizados de paraclínicos de seguimiento, reporte del estudio genético que demuestra el codón de parada y el plan de gestión de riesgos para la detección oportuna de riesgos asociados al uso del medicamento solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.74. El 19 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016112831 del 17 de agosto de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 10 mg cápsulas, frasco por 28 cápsulas, 3 frascos.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.75. El 19 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016112542 del 17 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas, 18 cajas.

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 precise y adjunte:

1. Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).
2. Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado
3. Adjuntar copia de reporte estudios de imagenologia que describan número y tamaño de quistes por cada riñón
4. Consentimiento informado del paciente sobre los efectos adversos del medicamento solicitado.

3.9.76. El 19 de Agosto de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016054981 del 19 de agosto de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 100 tabletas, 16 cajas.
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, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular Para solicitar continuidad se deben presentar estudios comparativos de CVF y DLCO antes de iniciar tratamiento y posterior al uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.77. El 19 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016112508 del 17 de agosto de 2016 allegado por Sumivitales Ltda. Para el producto para Varios Pacientes Epinefrina 0,3 mg/0,3mL y Epinefrina 0,15mg/0,3mL, solución inyectable, caja por dos autoinyectores. 4000 y 1000 cajas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto no cumple con los requisitos necesarios para la importación como dispositivo Vital no Disponible ya que se trata de un medicamento frente al cual existe un concepto emitido por la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 5 de 2016 Numeral 3.11.3 que se refiere a las

solicitudes para más de un paciente. En este caso la concentración y presentación solicitada no se encuentra incluida en Normas Farmacológicas, por lo tanto corresponde a un Medicamento Nuevo, esto de acuerdo con el Decreto 677 de 1995, Título 1, artículo 2°, que deben surtir el trámite de evaluación farmacológica y anexar la información pertinente.

3.9.78. El 19 de Agosto de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016112270 del 17 de agosto de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el Producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 1 caja por 70 cápsulas, 3 cajas por 70 cápsulas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el reporte de la Tomografía Axial computarizada de alta resolución TACAR donde se describan los hallazgos del patrón NIU La Tomografía Computarizada de alta resolución (TACAR) "(..) Es una técnica especializada que supone la utilización de unos parámetros específicos que lo diferencian de la exploración TC de tórax estándar. Los parámetros técnicos requeridos son: • Secciones finas: 1-1.5 mm • Algoritmo de reconstrucción de alta frecuencia espacial • Tiempo de corte: mínimo (si es posible 1 s). La TACAR utiliza técnica convencional secuencial con cortes múltiples contiguos o bien la técnica helicoidal con detector único o multidetector, y a partir de estas técnicas se pueden obtener reconstrucciones volumétricas y multiplanares. http://www.neumosur.net/files/EB03-05%20radiologia%20especial.pdf

3.9.79. El 19 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016112546 del 17 de agosto de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, 16 cajas por 100 tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar o aclarar que la Tomografía de Tórax corresponde con la Tomografía Axial computarizada de alta resolución TACAR donde se describan los hallazgos del patrón NIU. La Tomografía Computarizada de alta resolución (TACAR) "(...) es una técnica especializada que supone la utilización de unos parámetros específicos que lo diferencian de la exploración TC de tórax estándar. Los parámetros técnicos requeridos son: • Secciones finas: 1-1.5 mm • Algoritmo

de reconstrucción de alta frecuencia espacial • Tiempo de corte: mínimo (si es posible 1 s). La TACAR utiliza técnica convencional secuencial con cortes múltiples contiguos o bien la técnica helicoidal con detector único o multidetector, y a partir de estas técnicas se pueden obtener reconstrucciones volumétricas y multiplanares. http://www.neumosur.net/files/EB03-05%20radiologia%20especial.pdf

3.9.80. El 19 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016093488 del 19 de agosto de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Clofazimina 100mg Cápsula. Un frasco por 100 cápsulas

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, allegando acuerdos del Comité Evaluador Regional de Casos Especiales de Tuberculosis CERCET para el manejo de la patología del paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.81. El 19 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016090377 del 19 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, 18 cajas por 10 comprimidos.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico para iniciar manejo con Tolvaptan de la poliquistosis renal, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante realice seguimiento al plan de monitorización y vigilancia de los riesgos de la paciente que cursa con el antecedente de "poliquistes hepáticos" frente a plan de gestión de riesgo que en la literatura científica y sanitaria incluyen la detección temprana

e intervención de eventos como la depleción del volumen y deshidratación, incremento agudo de sodio sérico y secuelas neurológicas, presentación de hiperglicemia, diabetes Mellitus, hiperuricemia, hiperpotasemia y arritmias cardiacas, hipernatremias, alteración de la función hepática, además de tener en cuenta la interacción con medicamentos (ejemplo: ketoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem, barbitúricos , rifampicina) o alimentos que disminuyen la actividad enzimática específica (CYP3A4). Se recuerda que deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos y los problemas relacionados con el medicamento en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.82. El 19 de Agosto de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016084325 del 19 de agosto de 2016 allegado por Shire Colombia S.A.S. Para el producto Teduglutide.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del estado funcional del paciente, del plan de gestión de riesgos y line base nutricional y requerimientos nutricionales para el seguimiento en lo referente a la respuesta al uso de este medicamento, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.83. El 19 de Agosto de 2016, 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016113341 del 17 de agosto de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el Producto Nivolumab 100mg/10mL solución inyectable, 25 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Melanoma epitelioide estadio IV, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se precisa que la aprobación es para uso como medicamento vital no disponible y no incluye uso de etiquetas con leyendas alusivas a ningún tipo de programas. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.84. El 29 de Julio de 2016, 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016101190 del 28 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Levotiroxina 500mcg, polvo liofilizado, 192 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.85. El 24 de Agosto de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento la solicitud de importación al radicado 2016111747 del 16 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que ya existe concepto de aprobación para solicitud de radicado 2016059900 sin embargo los soportes clínicos allegados describen que al paciente no ha recibido el tratamiento autorizado. Se requiere se precise el uso de la aprobación previa (oficio 2016000704 otorgada a la empresa Strenuus Marketing. Se reitera que los soportes deben ser legibles y ajustarse a la Resolución 1995/1999 y que la prescripción médica está reglamentada por Decreto 22/2005

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1 MOVANTIK® 12.5 mg
MOVANTIK® 25 mg

Expediente : 20092906
Radicado : 2015059384 / 2015150153 / 2016057262
Fecha : 29/04/2016
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.

El interesado presenta a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra el Artículo Tercero de la resolución 2016011721, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, con el fin de solicitar los siguientes putos para el producto de la referencia:

- Se revoque el Artículo Tercero de la Resolución No. 2016011721 de 8 de Abril de 2016.
- Se evalue nuevamente la información radicada con No. 2015059384 de 13 de Mayo de 2015 y la presentada en este radicado.
- Se declare que la molecula Naloxelon como nueva entidad química, según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.9., ya que como lo

expone el interesado los cambios del producto si corresponden a modificaciones farmacocinéticas las cuales de acuerdo al Decreto 2085 de 2002 no son consideradas para protección de datos.

3.8.2 DUTAZ®

Expediente : 20094229
Radicado : 2015075369 / 2015155591 / 2016069181
Fecha : 24/05/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Titan Laboratories PVT

Composición: Cada cápsula dura contiene dutasterida 0,5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación.
- Mujeres y niños.
- No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas

El interesado presenta a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución 2016016257, emitida mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.7, con el fin de que se revoque dicha resolución y se apruebe 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 ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.7., para el producto de la referencia.

3.8.3. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
Radicado : 2015083427/2015127741
Fecha : 19/04/2016
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016010860 generada por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.3. , para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo daunorubicina liposomal citrato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza el tramite de la referencia para ser estudiado junto con el alcance radicado No. 2016053469, allegado por el interesado para el producto de la referencia.

3.10. DERECHO DE PETICIÓN

3.10.1. COAGIL VII®

Radicado : 16035510
Fecha : 12/04/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se revoque el concepto establecido en el Acta No. 9 de 2014 nuemral 3.83.1, por la cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto COAGIL® con expediente 20059932, debido a que se cuenta con información técnico científica que demuestra reacciones adversas serias, y que en agencia sanitarias internacionales como las de Chile y Peru donde el producto pretendio ingresar, las autoridades sanitarias negaron o declararon el abandono de las solicitudes del registro sanitario correspondiente.

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. INMUNOGLOBULINAS

Radicado : 16050556
Fecha : 16/05/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Que al producto Octagam 5g/50mL (10%) con registro sanitario INVIMA 2012M-0013104 se le exija la corección del nombre de principio activo con forme a las demás presentaciones del mismo producto Octagam: “proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana G”
- Que a el producto Privigen 2.5/25mL (10%) registro sanitario INVIMA 2010M-0011297 se le exija la corrección del nombre del principio activo conforme a las demás presentaciones del mismo producto Privigen: “proteína humana (inmunoglobulina G (igg) >98%)”
- Invocando el derecho a la igualdad, todas las inmunoglobulinas al 10% (Octagam, Privigen, Kiovig.. etc) deben indicar su principio activo de la misma manera, solo indicando su demoninación común internacional y no con información diferenciadora como se observa en los numerales 1ª y2ª que pueden influenciar la desición del prescriptor.

Lo anterior teniendo en cuneta los siguientes antecedentes:

1. Respecto a la forma en que figura el principio activo en los productos Octagam al 10%:

En el caso del producto Octagam 5g/50mL (10%) registro sanitario INVIMA 2012M-0013104, la descripción del principio activo aparece como: “proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g (distribución de subclases de igg: igg1 aprox. 60% igg2 aprox 7% igg3 aprox 7% igg4 aprox 1%)

2. Respecto a la forma en que figura el proncipio activo en los productos privigen al 10%:

En el caso del producto Privigen 2.5/25mL (10%) registro sanitario INVIMA 2010M-0011297, la descripción del proncipio activo aparece como: “(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 0.625mg.)”

3. Respecto a la forma en que figura el principio activo en el producto Kiovig al 10%

En el caso de los productos Kiovig 1g/10mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL y 30g/300mL (10%) registro sanitario INVIMA 2007M-0007337, la

descripción del principio activo aparece como: “inmunoglobulina humana (al menos 98% es inmunoglobulina g)”

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

3.11. CONSULTAS

3.11.1. TRODAT-1

Radicado : 16071096
Fecha : 07/07/2016
Interesado : Asociación Colombiana de Medicina Nuclear

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la necesidad del producto Trodat—y la solicitud de inclusión dentro del listado de Medicamentos Vitales No Disponiblres.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada concluyendo que no es procedente en este momento incluir el medicamento Todat-1 en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que no cumple con los criterios establecidos en el Decreto 481/2004 al no disponer de Evaluación farmacológica aprobada y no encontrarse en normas farmacológicas. Se recomienda revisar la modalidad de solicitud del medicamento como vital no disponible para paciente específico y el proceso para obtener el registro sanitario, que incluye la presentación de la evidencia de la eficacia y seguridad del medicamento solicitado.

3.11.2 ANASEP®

Radicado : 16074830
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Dirección General

La Dirección General solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora establecer si el producto de la referencia es considerado medicamento de acuerdo con el siguiente uso:

Anasept Antimicrobial limpiador: Está indicado para la limpieza mecánica y remoción de suciedad de materia extraña de abrasiones de la piel, laceraciones, irritaciones, sitios de aplicaciones de sueros / catéteres / tubos y piel intacta, ulceras por presión grado I – IV ulceras en pie diabético, heridas postquirúrgicas, heridas agudas, quemaduras de 1er y 2do grado, sitios injerados y sitios donadores de otros injertos.

Anansept gel antimicrobial: Está indicado para el manejo de abraciones de la piel, laceraciones, irragaciones, cortaduras, sitios de aplicaciones de sueros, catéteres / tubos y piel intacta, ulceras por presión I – IV ulceras en pie diabético, heridas postquirúrgicas heridas agudas quemaduras de 1er y 2do grado, sitios injertados y sitios donadores de otros injertos.

Composición:
Anasept® Antimicrobial skin and wound Gel
Anasept® Antimicrobial skin and wound Cleanser

Materia prima

Cloruro de sodio UPS	0.9%
Cilicato de Magnesio de Sodio	0.4%
Hipoclorito de Sodio	0.057%
Acido Hipocloroso	0.015%
Agua Purificada	QS

Limpiador antimicrobiano para la piel y heridas Anasept®

Se eleva esta consulta teniendo en cuenta los siguientes criterios:

1. El componente “ácido hipocloroso” se encuentra incluido en normas farmacológicas colombianas (0.046%) y fue aceptado en el acta 41 de 2003 numeral 2.3.7 y Acta 41 de 2007 numeral 2.1.1.7.
2. Al producto le atribuyen propiedades terapéuticas: (Antimicribiano) Bactericida, virucida y esporicida.
3. Le atribuyen indicaciones para uso sobre heridas, abrasiones de la piel, laceraciones, úlceras, cortaduras, heridas infectadas, quemaduras, etc., que corresponden a estados patológicos en los cuales se deben aplicar medicamentos.
4. El uso del producto es bajo la supervisión de un profesional de la salud, teniendo en cuenta que se utiliza un estado patológico.
5. Presenta contraindicaciones que corresponden a las situaciones clínicas en las cuales la administración de un medicamento debe ser evitada.

6. El producto solo sería un dispositivo medico si fuera utilizado para la desinfección y/o esterilización de dispositivos médicos y en otro caso para la desinfección de superficies, en este caso se utiliza sobre piel afectadas (heridas).
7. Los dispositivos médicos no desarrollan una acción terapéutica, como si lo hacen los medicamentos, los cuales ejercen su acción principal por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos y como lo haría el producto en mención.
8. Adicionalmente, se consideró que el producto debe ser enviado a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, para la evaluación y eficacia según las indicaciones propuestas por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada su acción antiséptica y su aplicación el producto de la referencia es un medicamento.

3.11.3 HEMOSTATICO SELLADOR, SERASEAL

Radicado : 16077160
Fecha : 22/07/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora establecer si el producto de la referencia es considerado como medicamento de acuerdo con el siguiente uso y composición:

Indicaciones y usos:
Indicado para ser usado como un agente hemostático para la mayoría de las formas de sangrado (Venosa, arterial, arteriales) que ocurren en los procedimientos invasivos, no invasivos. Está diseñado para ser usado con técnicas quirúrgicas convencionales. Es un agente eficaz en pacientes con deficiencia de factor.

Componentes y composición (Expresada con nombre genérico y/o químico):

Agar, Factor II, Factor VII, Factor IX, Factor X.

Los facotres de coagulación están incluidos en la norma farmacológica Numero 17.5.0.0N10.

Por otra parte en la documentación allegada se observa lo siguiente:

Agente hemostático con propiedades sellantes para uso quirúrgico.

Descripción:
Agente hemostatico de un componente con propiedades de sellado para uso quirúrgico. SeraSeal se formula con una solución que consiste en Agar inerte de polisacáridos/hidratos de carboo y factores de coagulación (lla, Vlla, lla y Xa) derivados de plasma bovino.

Clinico: SeraSeal es un no-fibrinógeno, agente hemostático sin colágeno con propiedades de sellado, que se aplica via tópica en el sitio del sangrado. SaraSeal utiliza el sistema de coagulación intrínseco del paciente para formar un coágulo. Cuando se aplica SeraSeal en una herida de sangrante, el agar se retícula con los iones de los fosfolípidos de las plaquetas, y los cationes de los grupos amina en fibronógeno/monómeros fibrina y proteínas del tejido, formando una barrera sellante gelatina sobre la herida. Esta barrera sella la herida y reduce el escape de sangre a través de la abertura de la herida, lo que permite un sistema de cascada del paciente para formar un coágulo de fibrina cuanto antes. Los factores lla, Vlla, lla y Xa, están facilitando el agar para reticular con las plaquetas y fibrinógeno, dando fuerza a la barrera de gelatina, y participando en el sistema de cascada del paciente como un catalizador para formar un coágulo de fibrina.

Advertencias: No para ser inyectado por via intravascular. Esto puede causar un evento tromboembolico, que puede ser potencialmente mortal. Si SearSeal debe dejar de detener la hemorragia, cambiar a métodos quirúrgicos estándar para controlar el sangrado.

Reacciones adversas: Al igual que con cualquier otro derivado de plasma, reacciones anafilácticas pueden ocurrir en casos raros. No se observaron eventos adversos de este tipo durante el curso de los estudios clínicos. Las reacciones leves pueden tratarse con antihistamínicos. En el caso de hipersensibilidad a las proteínas bovinas tras la administración repetida, reacciones alérgicas o anafilácticas pueden ocurrir en raras ocasiones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un medicamento por sus condiciones de uso y efectos farmacológicos.

3.11.4 GLUCOQUICK®

Expediente : 20054713

Radicado : 16072013
Fecha : 08/07/2016
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisar la posibilidad de cambiar el tipo de Registro Sanitario de medicamento a reactivo de diagnóstico soportando que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es una prueba de diagnóstico in vitro y este producto está destinado para tal fin.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto debe seguir considerándose como medicamento. Si bien hace parte de una prueba de laboratorio la glucosa debe ingerirse, absorberse y cuantificar en sangre en el laboratorio. En la ingestión pueden presentarse efectos sistémicos en el paciente

3.11.5 DEXTROSA MONOHIDRATO

Expediente : 20061218
Radicado : 16072048
Fecha : 08/07/2016
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisar la posibilidad de cambiar el tipo de Registro Sanitario de medicamento a reactivo de diagnóstico soportando que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es una prueba de diagnóstico in vitro y este producto está destinado para tal fin.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto debe seguir considerándose como mediacmento. Si bien hace parte de una prueba de laboratorio la glucosa debe ingerirse, absorberse y cuantificar en sangre en el laboratorio. En la ingestión pueden presentarse efectos sistémicos en el paciente

3.11.6 RADICADO 16071185

Fecha : 07/07/2016

Interesado : GlaxoSmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sal Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

a) ¿Qué clase de medicamentos en formas farmacéuticas de aplicación tópica requieren presentar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia. No es claro el concepto, para medicamentos con principios activos de carácter analgésico o antiinflamatorio de aplicación tópica, por ejemplo (geles, cremas, ungüentos tópicos con naproxeno, ketoprofeno o diclofenaco), que si bien están formulados para una acción localizada, por condiciones naturales del mecanismo de acción y eliminación, pueda alcanzar algunos niveles mínimos de principio activo a nivel sistémico.
b) Para efectos de sometimiento a aprobación de un nuevo Registro Sanitario o una renovación del Registro Sanitario; ¿que estudios y/o soportes deben presentar para el caso de medicamentos en formas farmacéuticas de aplicación tópica como los antes mencionados (cremas o geles tópicos con principio activo analgésico)?
c) Para la renovación de los registros sanitarios de los productos antimicóticos de aplicación tópica (ejemplo cremas o soluciones tópicas de clotrimazol) o los análogos que hay en el mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución?. Si es cierto, ¿Qué soportes, estudios o documentos se requerirían?.
d) Para la renovación de los registros sanitarios de los productos para aplicación en mucosas como clotrimazol cánulas para aplicación vaginal o preparaciones para aplicación anal para efecto localizado (antihemorroides), y los análogos que hay en el mercado, ¿habria que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución?. Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?
e) Para la renovación de los registros sanitarios los productos Doloflex con registro INVIMA 2010M-0011384, VOLTAREN® EMULGEL® FORTE 2.32% con registro sanitario INVIMA 2013M-0014657, VOLTAREN EMUGEL INVIMA 2008M-011124 R1, LAMISIL1% CREMA INVIMA 2008M-011233-R1, LAMISIL DERMGEL INVIMA 2008M-011774-R1, LAMISIL SOLUCIÓN 1% INVIMA 2008M-011379-R1, PROCTO-GLYVENOL CREMA INVIMA 2008M-010541-R1 y los análogos que existen en el mercado, ¿habria que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?
f) Si un medicamento de aplicación tópica es de venta libre y su principio activo no está incluido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, se entiende exento de la presentación de estudios de biodisponibilidad y/o bioequvalencia?
g) Para el caso de un medicamento en forma farmacéutica de aplicación tópica, el cual busca únicamente un efecto localizado en el sitio de la aplicación pero para

el que se sabe que por las características del principio activo una pequeña porción puede llegar al torrente sanguíneo, se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad o bioeqivalencia en cumplimiento de la Resolución 1124 de 2016? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

h) Por último, por favor aclarar si un medicamento de liberación prolongada con un principio activo que o no está incluido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 ¿se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia para la obtención de un nuevo registro sanitario o para su renovación? Y cuales específicamente se requerirían? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

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

3.11.7. RADICADO 16037762

Fecha : 18/04/2016
Interesado : Acopel

El interasado, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos de la Comisión Revisora información científica acerca del uso del medicamento Evolocumab (Repatha) como de una nueva opción terapéutica para pacientes con hipercolesterolemia.

CONCEPTO: "La SEMPB se permite aclarar al interesado que los estudios clínicos con el agente de referencia no han concluido y que estima necesario esperar a conocer los resultados en fase avanzada o finales para tener suficientes elementos de juicio sobre su real efectividad y seguridad, teniendo en cuenta que este producto estaría indicado para un trastorno de carácter crónico en el que la disminución del riesgo cardiovascular debe ser un desenlace preponderante. La Sala reitera su independencia como ente asesor respecto de los pronunciamientos de otras agencias y su libertad para apartarse de los conceptos de éstas, según su leal saber y entender, y tras el análisis riguroso del balance entre la efectividad y la seguridad de un producto".

3.12. ACLARACIONES

3.12.1 FASLODEX® 250 mg/5 mL

Expediente : 19955642
Radicado : 16079281
Fecha : 27/07/2016
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada de 5 mL contiene fulvestrant 250 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopausicas con cancer de mama avanzado local o metastático, con receptores de estrogeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogenico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, con diátesis hemorrágias o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembolicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2016, numeral 3.13.13., en el sentido de recomendar la aprobación del inserto versión: Doc ID-000162581 V7.0, Abril de 2015 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2016, numeral 3.13.13., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión: Doc ID-000162581 V7.0, Abril de 2015 y no como aparece en el Acta mencionada para el producto de la referencia.

Adicionalmente la Sala ratifica la aprobación de la información para prescribir Clave 1-2016, fecha de preparación de la versión enero de 2016 para el producto de la referencia.

3.12.2 YONDELIS®

Expediente : 19997476
Radicado : 16076025
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 1 mg de trabectedina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable.

Indicaciones: Tratamiento alternativo para sarcomas de tejidos blandos, avanzado o metastático después del fallo de primera en línea con progresión o recaída con antraciclinas e ifosfamida. Combinado con doxorrubicina liposómica pegilada (PLD) está indicado para el tratamiento de pacientes con recaída de cáncer de ovario sensible a platino

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.13., en el sentido corregir la versión del inserto y la versión para prescribir, siendo lo correcto diciembre 10 de 2015 y no como allí aparece.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.13., en el sentido de indicar que la versión correcta del inserto y de la información para prescribir que se recomienda aprobar es versión 9.0: 10 de diciembre de 2015 y no como aparece en el acta mencionada

3.12.3 TAXOL® SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/16.7 mL
TAXOL® SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg /5 mL

Expediente : 53394 / 20083543
Radicado : 16075523
Fecha : 18/07/2016
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada 16.7mL contiene 100mg de Paclitaxel
Cada 5 mL contiene 30mg de Paclitaxel

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral

3.4.6., ya que por error involuntario se solicitito para el inserto e información para prescribir marzo del 2015, siendo lo correcto noviembre 30 de 2015.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.6., en el sentido de indicar que la versión correcta del inserto es 30 Noviembre de 2015 y de la Información para prescribir es 30 Noviembre de 2015 para los productos de la referencia y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.4 HUMULIN N SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 27190
Radicado : 16076227
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.
Fabricante : Lilly France S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.2., en el sentido de aprobar el inserto para viales versión 6.0 (13jan16) CDS19NOV10+SPC24FEB12 +SPC31MAR15 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.2., en el sentido de indicar que la versión correcta para viales es versión 6.0 (13jan16) CDS19NOV10+SPC24FEB12 +SPC31MAR15 y no como aparece en el acta mencioanada para el producto de la referencia.

3.12.5 BIOFIL®

Expediente : 19976869
Radicado : 16073899
Fecha : 14/07/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Forma Farmacéutica: Gel.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 4.5 g de ácido láctico

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2007, numeral 2.1.1.2., en el sentido de aclarar la cantidad correcta del principio activo siendo lo correcto:

Composición: Cada 100g de gel contiene 4.5g de ácido láctico

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2007, numeral 2.1.1.2., en el sentido de indicar que la candidad correcta para el producto de la referencia es la siguiente y no como aparece en el acta mencionada:

Composición: Cada 100 g de gel contiene 4.5 g de ácido láctico

3.12.6 ZOLADEX® LA 10.8 mg

Expediente : 201182
Radicado : 16077569
Fecha : 22/07/2016
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición: Cada implante contiene 11.29 mg de Acetato de Goserelina equivalente a 10.8 mg de Goserelina base.

Forma farmacéutica: Implante

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.16., en el sentido de recomendar dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto Xoladex® 10.8mg previamente solicitado en Acta 14 de 2015, numeral 3.6.3.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.16., en el sentido de que dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.12.7 ZOLADEX® 3.6 mg

Expediente : 47155
Radicado : 16077562
Fecha : 22/07/2016
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada implante contiene 3.6mg de goserelina

Forma Farmacéutica: Implante

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.14., en el sentido de recomendar dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto Xoladex® 3.6mg previamente solicitado en Acta 14 de 2015, numeral 3.6.3.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.14., en el sentido de que dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.12.8 ZEMIMET® 50/1000 TABLETAS
ZEMIMET® 50/500 TABLETAS

Expediente : 20107149
Radicado : 16071957
Fecha : 08/07/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : LG Life Sciences, LTD

Composición:

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de Liberación sostenida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los siguientes puntos para los productos de la referencia según concepto del Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.2.,

- Emitir concepto en relación a la solicitud de aprobación en normas farmacológicas y se indique la norma farmacológica para la combinación de los activos en la forma farmacéutica solicitada.
- Emitir concepto en relación a la solicitud de aprobación de los estudios farmacocinéticos allegados:
  - Estudio LG-DMCL001
  - Estudio LG-DMCL003
  - Estudio LG-DMCL004
  - Estudio LG-DPCL009
- Sea tenido en cuenta el inserto en información para prescribir allegado mediante alcance número 2016064710.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.2., en el sentido de incluir el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 8.2.3.0.N20. Adicionalmente la Sala recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

3.12.9 TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 mL

Expediente : 19964023
Radicado : 2015158767
Fecha : 7/11/2015
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 2 mL contienen 100 mg de tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar que el concepto emitido en Acta 5 de 2016 numeral 3.14.21 corresponde al radicado 2015158767 y no como allí aparece adicionalmente se solicita conceptuar acerca del inserto versión 01

de Noviembre de 2015 allegado, teniendo en cuenta que en el Acta se recomiendan las contraindicaciones “Niños menores de 18 años, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock”, pero el inserto en el ítem Dosis y forma de administración incluye una dosificación dirigida a Adultos y niños mayores de 16 años, insuficiencia hepática e insuficiencia renal y severa.

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.

3.12.10. DEXKEVITAE 25 mg /10 mL

Expediente : 20105211
Radicado : 2016013457

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2016 numeral 3.1.5.1en el sentido de indicar si se deja en la Norma 19.4.0.0.N10 y/o en la norma 5.2.0.0.N10.

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.

3.12.11 ALGIMIDE® F TABLETAS

Expediente : 24032
Radicado : 2014119125

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg, codeína fosfato 30 mg

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración en el sentido de indicar cual es la dosis máxima permitida de codeína en adultos ya que en acta 24 de 2014 numeral 3.1.6.3 conceptuaron que La dosis máxima diaria será de 8 tabletas de composición acetaminofén 325 mg, codeína fosfato 30 mg y hay una nota que dice: La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día

Si la dosis máxima pueden ser 8 tabletas día eso diaria 240 mg/día de codeína.

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.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que los trámites con radicados 2013084392, 2015171097, 2015159780 / 2016031897, 2015168160, 2015168146, 15115069 y 2015093635 se encuentran en estudio por parte de la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos dietarios, una vez se obtenga la respuesta por parte de la sala mencionada se procederá a conceptuar cada uno de los radicados.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1, al 3.9.,que corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 11 de Agosto de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
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